

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1942

THÈSE

N° 315

POUR

LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PAR

Stéphan KAMBOUROFF

Né le 19 juin 1914, à Harmanli (Bulgarie)

11 NOV 1942

Présentée et soutenue publiquement le 194

Étude du bacille de Koch
soumis à l'action des radiations ionisantes
des corps radioactifs
et son application en thérapeutique humaine

Président : M. FIESSINGER, Professeur

LIBRAIRIE MALOINE

Société anonyme d'Éditions Médicales et Scientifiques

27, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 27

PARIS, 1942

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : **KAMBOUROFF.**

Prénom : **Stéphan.**

Date de la soutenance :

Numéro d'ordre :

1

KAMBOUROFF (Stéphan). —

Etude du bacille de Koch soumis à l'action des radiations ionisantes des corps radioactifs et son application en thérapeutique humaine.

— Paris, Maloine, édit., 1942, in-8°, VI-104 p. + 1 h.-t.

(Th. méd. (Et.), Paris, 1942, N°

2

KAMBOUROFF (Stéphan). —

Etude du bacille de Koch soumis à l'action des radiations ionisantes des corps radioactifs et son application en thérapeutique humaine.

— Paris, Maloine, édit., 1942, in-8°, VI-104 p. + 1 h.-t.

(Th. méd. (Et.), Paris, 1942, N°

3

KAMBOUROFF (Stéphan). —

Etude du bacille de Koch soumis à l'action des radiations ionisantes des corps radioactifs et son application en thérapeutique humaine.

— Paris, Maloine, édit., 1942, in-8°, VI-104 p. + 1 h.-t.

(Th. méd. (Et.), Paris, 1942, N°

4

KAMBOUROFF (Stéphan). —

Etude du bacille de Koch soumis à l'action des radiations ionisantes des corps radioactifs et son application en thérapeutique humaine.

— Paris, Maloine, édit., 1942, in-8°, VI-104 p. + 1 h.-t.

(Th. méd. (Et.), Paris, 1942, N°

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1942

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PAR

Stéphan KAMBOUROFF

Né le 19 juin 1914, à Harmanli (Bulgarie)

Présentée et soutenue publiquement le 194

**Étude du bacille de Koch
soumis à l'action des radiations ionisantes
des corps radioactifs
et son application en thérapeutique humaine**

Président : M. FIESSINGER, Professeur

LIBRAIRIE MALOINE

Société anonyme d'Éditions Médicales et Scientifiques

27, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 27

PARIS, 1942

LE DOYEN... BAUDOUIN

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	GASTINEL.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	N...
Pathologie chirurgicale	QUÉNU.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	DUVOIR.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N...
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
	ABRAMI.
	FIESSINGER.
Clinique médicale	HARVIER.
	PASTEUR-VALLERY-
	RADOT.
	CATHALA.
	Robert DEBRÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LAIGNEL-LAVASTINE.
Clinique des maladies des enfants	GOUGEROT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	GUILLAIN.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	LEMIERRE.
Clinique des maladies du système nerveux	CADENAT.
Clinique des maladies infectieuses	GOSSET.
	LENORMANT.
Clinique chirurgicale	MONDOR.
	VELTER.
Clinique ophtalmologique	CHEVASSU.
Clinique urologique	COUVELAIRE.
	LÉVY-SOLAL.
Clinique d'accouchements	PORTES.
	MOCQUOT.
Clinique gynécologique	LEVEUF.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	LOEPER.
Clinique thérapeutique médicale	LEMAITRE.
Clinique oto-rhino-laryngologique	BROCQ.
Clinique thérapeutique chirurgicale	M. VILLARET.
Clinique propédeutique	TROISIER.
Clinique de la tuberculose	MATHIEU.
Clinique chirurgicale orthopédique	DONZELOT.
Clinique de cardiologie	Clovis VINCENT.
Clinique de neuro-chirurgie	N...
Assistance médico-sociale	DOGNON.
	GIROUD.
	HAZARD.
	JAYLE.
	JOANNON.
	OLIVIER.
	VERNE.
Professeurs sans chaire	



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE..... Pathologie chirurgicale.
 BARIÉTY..... Pathologie médicale.
 BERNARD Etienne. Pathologie médicale.
 BESANÇON (Justin). Hydrologie.
 BONNET..... Bactériologie.
 BOULIN..... Pathologie médicale.
 BROUET..... Pathologie médicale.
 BULLIARD.... Histologie.
 CACHERA..... Pathologie médicale.
 CORDIER..... Anatomie.
 COSTE..... Pathologie médicale.
 COUVELAIRE (Roger). Urologie.
 DELARUE..... Anatomie pathologique.
 DELAY..... Pathologie médicale.
 DEGREZ (H.)... Physique.
 DESOILLE..... Médecine légale.
 DIGONNET.... Obstétrique.
 DOGNON..... Physique.
 FEVRE..... Pathologie chirurgicale.
 FUNCK-BRENTANO. Pathologie chirurgi-
 cale.
 GALLIARD.... Parasitologie.
 GARCIN..... Pathologie médicale.
 M^{lle} GAUTHIER-VILLARS. Anatomie pa-
 thologique.

MM.

DE GENNES... Pathologie médicale.
 HAGUENAU... Pathologie médicale.
 LACOMME..... Obstétrique.
 LANTUÉJOUL. Obstétrique.
 LAVIER..... Parasitologie.
 LELONG..... Pathologie médicale.
 LEMAIRE..... Pathologie expérimentale.
 LENÈGRE..... Pathologie médicale.
 M^{lle} J. LÉVY... Pharmacologie.
 MARCHAL.... Pathologie médicale.
 MÉNÉGAUX... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET... Pathologie médicale.
 MOUQUIN.... Pathologie médicale.
 PATEL..... Pathologie chirurgicale.
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale.
 RENARD..... Ophtalmologie.
 RICHET..... Physiologie.
 SÈNÈQUE..... Pathologie chirurgicale.
 SICARD..... Pathologie chirurgicale.
 SOULIE..... Pathologie médicale.
 SUREAU..... Obstétrique.
 TURPIN..... Pathologie médicale.
 WILMOTH.... Pathologie chirurgicale

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE..... Pathologie chirurgicale.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.
 GUÉNIOT..... Obstétrique.
 HEITZ-BOYER... Pathologie chirurgicale.
 HUGUENIN..... Anatomie pathologique.

MM.

LE LORIER..... Obstétrique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 PIÉDELIÈVRE... Médecine légale.
 VAUDESCAL.... Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE...	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale
BRULÉ		GATELLIER...	
CHABROL.....		de GAUDART	
CHEVALLIER....		d'ALLAINES	
LAROCHE Guy...		MOULONG UET	
LIAN		MOURE	
MOREAU.....			
SÉZARY			

MM.	
ÉCALLE.....	} Clinique obstétricale
VIGNES.....	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
DECHAUME	Stomatologie.
N.	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

A MON FRÈRE

MEIS ET AMICIS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551816_0018

A MONSIEUR LE PROFESSEUR NOËL FIESSINGER

Professeur de Clinique médicale à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôtel-Dieu
Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'honneur

*Qui nous a fait l'honneur d'accepter la
présidence de notre thèse. Qu'il trouve ici
l'expression de notre respectueuse reconnaissance.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR HENRI-RENÉ OLIVIER

Ex-interne des Hôpitaux de Paris
Ex-chef de laboratoire de la Faculté de Paris
Ex-médecin assistant des Hôpitaux de Paris
Professeur suppléant de Clinique médicale de Dijon

*Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse
et guidé nos travaux. Qu'il trouve ici l'assu-
rance de notre respectueuse affection et le
regret que les événements nous privent si tôt
de son fraternel enseignement.*

A MONSIEUR P. BONET-MAURY

Chargé de recherches à l'Institut du Radium
Chef de Laboratoire à l'Institut L. Fournier (P^r Levaditi).

*Qui a bien voulu revoir la partie physique
de notre exposé, qu'il trouve ici l'expression
de notre reconnaissance.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR GEORGES LECLERC

Professeur de Clinique chirurgicale de Dijon
Directeur de l'Ecole de Médecine et de Pharmacie de Dijon

Hommage de respectueuse gratitude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR PETITJEAN

Professeur de Clinique médicale de Dijon

En témoignage de respectueuse reconnaissance pour l'enseignement qu'il nous a donné depuis notre arrivée en France.

A MONSIEUR LE DOCTEUR MOREAU

Chirurgien de l'Hôpital de Dijon

Qui nous a ouvert son Service, avec l'expression de notre respectueuse gratitude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR BLANCHE

Médecin de l'Hôpital de Dijon

*Qui nous a permis de traiter quelques-uns
de ses malades et que nous remercions de
la confiance qu'il nous a montrée.*

AU DOCTEUR JEAN-MARIE SOTTY

*Qui nous a aidé de ses conseils et guide
dans l'observation des malades qu'il nous a
confiés. Qu'il veuille bien trouver ici l'expres-
sion de notre reconnaissance et de notre
amitié.*

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX DE DIJON

MM. LES DOCTEURS BARBIER, JEANNIN, DUBAR,
GEORGES-CLAUDE LECLERC, FRÉDÉRIC LECLERC

Étude du bacille de Koch soumis à l'action des radiations ionisantes des corps radioactifs et son application en thérapeutique humaine

CHAPITRE I

Nature, sources et action physique des radiations ionisantes. Leur action biologique.

I. — Nature, sources et action physique des radiations ionisantes.

Les gaz tels que l'air, dans les conditions normales de température et de pression se comportent comme des isolants.

Certaines radiations rendent les gaz conducteurs de l'électricité en produisant des ions, centres chargés négativement ou positivement. Le gaz est alors ionisé et les radiations qui en sont la cause sont appelées : radiations ionisantes.

Ces dernières proviennent de plusieurs sources.

Tout d'abord des corps radio-actifs, qui au cours de leurs désintégrations progressives donnent naissance à trois rayonnements : α , β , γ .

Les rayons α ou hélions sont constitués par des atomes d'hélium positivement chargés, par suite de la perte de deux électrons ; ce sont de grosses particules, animées d'une vitesse relativement faible, mais douées d'une énergie

considérable. Leur trajectoire est courte et varie suivant l'élément émetteur ou le milieu absorbant. Dans l'air, par exemple, elle est de l'ordre de quelques centimètres, tandis que dans l'eau et les milieux organiques elle n'est plus que de quelques dizaines de μ .

Les rayons α produisent une ionisation très dense ; les ions créés se groupent étroitement le long de la trajectoire, pour constituer un véritable cylindre d'ionisation.

Les sources de rayonnement α habituellement utilisées sont le Polonium, le Radon et le Thorium X.

Le Polonium a l'avantage de n'émettre que des rayons α homocinétiques, tandis que le Radon et le Thorium X donnent naissance à des rayonnements complexes, comprenant également des rayons β et γ . Cependant le Radon et le Thorium X constituent des sources α acceptables pour les études biologiques car le rayonnement α représente, dans les deux cas, environ 90 % de l'énergie totale libérée par les désintégrations successives, le reste étant attaché aux radiations β et γ qui prennent simultanément naissance. A cause du faible parcours des rayons α dans la matière organique, il est nécessaire de mettre directement les corps émetteurs en contact avec les éléments cellulaires à l'étude.

Les rayons β sont des corpuscules chargés négativement, dont la vitesse est de peu inférieure à celle de la lumière et dont la masse est très faible ; ce sont des particules élémentaires d'électricité négative ou électrons. Ils sont, dans les milieux peu denses (eau, matière organique) beaucoup moins absorbés que les rayons α . Dans l'air leur trajectoire, qui varie avec l'origine du rayonnement, est de l'ordre de quelques dizaines de centimètres et peut atteindre un mètre. Ils traversent sans grandes pertes de minces feuilles d'aluminium (50 μ) qui arrêtent complètement les rayons α , mais sont pratiquement stoppés par moins de 1 mm. de platine.

Certains radio-éléments naturels émettent presque uni-

quement des rayons β (RaE, UX), mais ceux-ci sont toujours hétérocinétiques. Les néo-radioéléments artificiels découverts par M. et M^{me} JOLIO-CURIE émettent généralement des électrons (positifs ou négatifs) et constitueront certainement une source biologiquement commode de rayons β . Dans un rayonnement complexe comprenant des rayons α , on élimine facilement ceux-ci en filtrant au travers de 50 μ d'aluminium, car les rayons β traversent un tel filtre aisément.

Le rayonnement γ est un rayonnement vibratoire électro-magnétique, de même nature que les rayons X, mais de plus courte longueur d'onde. C'est le plus pénétrant des trois rayonnements radioactifs et il peut traverser des épaisseurs importantes de corps denses : deux centimètres de Plomb laissent encore passer 36 % du rayonnement du Radium. L'absorption des rayons γ dans la matière organique dont le mécanisme est complexe finalement donne naissance à des électrons rapides et l'action biologique de ce rayonnement doit être rapportée à cet effet.

Les sources de rayons γ sont constituées par le Radium ou les émanations du Radium ou du Thorium, appelées Radon et Thoron. Les rayonnements α et β , qui accompagnent l'émission des rayons γ , alors sont éliminés par filtration au travers d'une épaisseur convenable de Plomb ou de Platine.

La deuxième source de radiations ionisantes nous est fournie par les tubes à particules accélérées : ampoules à rayons X et cyclotrons.

Dans ces appareils des particules chargées positivement (protons, deutons, hélions, etc.) ou négativement (électrons) acquièrent, dans le vide, des vitesses très élevées sous l'influence d'un champ électrique convenable, obtenu à l'aide d'une source de haute tension.

Les projectiles accélérés d'un tube à rayons X sont constitués par des électrons, émis par un filament incandescent,

et animés d'une vitesse en rapport avec la tension aux bornes du tube ; ces électrons accélérés viennent frapper une surface métallique, l'anti-cathode et ce choc donne naissance à un rayonnement vibratoire électro-magnétique, les rayons X, dont la longueur d'onde varie avec la vitesse des électrons incidents et la nature de l'anti-cathode. Dans l'échelle des radiations électro-magnétiques, les rayons X se placent entre les rayons ultra-violet et les rayons γ .

Dans un tube à rayons X prennent aussi naissance, par chocs des atomes du gaz résiduel, des projectiles chargés positivement et qui se déplacent dans le champ en sens inverse des électrons : les rayons canaux, qui ont été peu utilisés en biologie. Assez analogues aux rayons α , les rayons canaux sont constitués par des restes d'atomes chargés positivement, de masse élevée et de vitesse faible, doués d'un pouvoir ionisant élevé.

Au lieu de diriger les électrons d'un tube à rayons X sur une anti-cathode, on peut les faire sortir du tube, en les faisant passer au travers d'une mince fenêtre d'Aluminium. On obtient ainsi des électrons sensiblement monochinétiques, animés d'une vitesse réglable, par le choix de la tension accélératrice, et appelés rayons cathodiques. Ceux-ci présentent pour la radiobiologie un grand intérêt théorique et pratique, et juste avant-guerre, on construisait en Amérique, des tubes spéciaux fournissant de puissants faisceaux de rayons cathodiques, destinés aux applications radiologiques.

Dans le cyclotron, utilisé pour la préparation intensive des néo-radio-éléments, on accélère en général des particules lourdes (protons, deutrons, hélions, etc...) chargées positivement, au moyen d'un champ alternatif de fréquence convenable. La trajectoire des particules, au lieu d'être rectiligne comme dans un tube à rayons X, est enroulée en spirale au moyen d'un champ magnétique permanent :

à chaque tour de spirale les projectiles reçoivent une certaine accélération et l'addition des impulsions successives finit par leur communiquer une très grande vitesse. Lorsque celle-ci est jugée suffisante on les fait sortir du cyclotron au travers d'une fenêtre métallique mince, ou on les dirige sur une cible pour produire des néo-radioéléments ou obtenir un faisceau de neutrons.

Les différents rayonnements que nous venons de passer en revue était jadis classiquement divisés en deux groupes : les rayonnements vibratoires électro-magnétiques (lumière, rayons X, rayons γ) et les rayonnements corpusculaires (électrons, rayons α , protons, etc.) de nature matérielle.

Sous l'influence des idées de L. DE BROGLIE, créateur de la mécanique ondulatoire, cette distinction a perdu son intérêt et une partie de son sens. Matière et lumière nous apparaissent plutôt maintenant comme deux aspects différents d'une même réalité. C'est ainsi que les électrons donnent naissance, dans des conditions convenables à des phénomènes considérés longtemps comme caractéristiques des rayonnements vibratoires (diffraction, interférences) et que inversement les rayons lumineux peuvent être considérés comme constitués par des projectiles distincts, possédant une certaine masse : les quantas de lumière ou photons. Il ne s'agit plus pour les rayons X et γ , suivant l'expression de LACASSAGNE, d'un bain de vibrations dans lequel plonge le champ d'irradiation et sur lequel les rayons agissent d'une façon également continue, mais de même que pour les α et β , le rayonnement X et γ peut être plus justement comparé à un bombardement par des projectiles ionisants, de calibre variable, de vitesse et de pénétration différente, mais frappant toujours de façon discontinue sur le champ soumis à ce rayonnement. Il est important pour la compréhension des actions radiobiologiques de conserver toujours présent à l'esprit la nature essentiellement discontinue des radiations ionisantes.

Chacun des rayonnements envisagé doit donc être considéré comme constitué par des projectiles dont l'énergie, c'est-à-dire la masse, la vitesse ou la fréquence vont seuls conditionner les effets biologiques et ceux-ci paraissent principalement liés au nombre total et à la répartition des ions produits dans l'organisme irradié.

A ce point de vue on peut distinguer, suivant la densité de l'ionisation produite, deux types principaux de rayonnements ionisants.

Le premier type donne une ionisation dense, en colonne : rayons α , protons produits par l'absorption des neutrons dans les substances organiques, etc... Le deuxième type comprend tous les rayonnements dont l'absorption se traduit, en dernier ressort, par la production d'électrons plus ou moins rapides, responsables de l'action biologique : Rayons X, rayons β , rayons cathodiques, rayons γ , etc... L'ionisation est clairsemée le long de la trajectoire et les ions sont produits, en général, par groupe de trois paires, groupes séparés les uns des autres par des intervalles croissant avec la vitesse, c'est-à-dire l'énergie de l'électron.

Il en résulte que l'on ne peut, au point de vue des actions biologiques séparer l'action des rayons X et des rayons β , comme il est difficile de séparer les rayons β et γ .

Le mécanisme de l'action physique des Radiations ionisantes est donc analogue quelle que soit la nature de la radiation étudiée ; seuls le nombre et la densité des ions formés conditionnent les effets observés.

II. — Action biologique des radiations ionisantes.

Ce bref aperçu des quelques notions physiques indispensables nous montre que l'action biologique des radiations se différencie totalement de celles des antiseptiques et de la chaleur.

La chaleur et les agents bactéricides habituels agissent

en « tout ou rien », c'est-à-dire qu'ils provoquent la mort de l'élément vivant si la dose mise en jeu est suffisante ou, au contraire, ne provoquent que des lésions passagères réparables si la dose est insuffisante. Il s'agit donc d'une action brutale et grossière.

Au contraire, les radiations ionisantes agissent comme de fins projectiles qui lèsent la cellule irradiée en des points limités, en rapport avec le calibre, la vitesse et la trajectoire de ceux-ci. Ils provoquent sur les être vivants des lésions fines, en des points précis. Ce sont des radio-lésions qui ont comme caractéristiques d'être limitées et d'une très grande finesse, pour la plupart irréparables.

« L'action des radiations ionisantes, écrivent HOLWECK et LACASSAGNE, a été bien souvent comparée à une fine « dissection des organes, dans lesquels celles-ci réaliseraient comme un triage des espèces cellulaires. En fait, « la ténuité de cette opération dépasse ce qu'on imaginait. « Cette sorte de microdissection, qui « aboutit à une dissociation des fonctions de la cellule, caractérise l'action « biologique des rayonnements ionisants par opposition à « celle de tous les autres agents physiques ou chimiques.

Cette action si précise a été bien mise en évidence surtout par les deux auteurs précités, qui ont étudié le mécanisme des cyto-lésions sur des organismes unicellulaires : levures et protozoaires. De leurs travaux ils tirent les conclusions suivantes :

1° L'action excitante des faibles doses n'est pas prouvée et n'a jamais été observée sur les êtres unicellulaires, au contraire, tout milite contre son existence.

C'est là une notion fondamentale qui s'oppose à l'opinion généralement soutenue, à la suite d'observations cliniques de cancers traités insuffisamment et subissant de ce fait une sorte d'exaltation. Les radiations ionisantes n'exercent pas sur les cellules vivantes touchées une action d'excitation mais uniquement une action abiotique dont

l'importance et les conséquences varient suivant le siège et la gravité de la lésion ainsi provoquée.

2° Dans l'ordre de gravité décroissante, on peut distinguer plusieurs formes principales de radio-lésions cellulaires :

a) *La mort immédiate.* — S'il s'agit d'une cellule mobile (un protozoaire flagellé par exemple), l'individu fait quelques tours sur lui-même puis s'immobilise et, après un nombre d'heures variable pour chaque espèce cellulaire, la désintégration devient évidente. Chez les métazoaires la cytolysse des cellules (normales ou pathologiques) de différents tissus très sensibles peut s'observer également, presque immédiatement après leur atteinte par le rayonnement. Par exemple, les lymphocytes des ganglions lymphatiques ou du thymus, dont la pycnose des noyaux est déjà visible après quelques minutes d'irradiation, et dont la liquidation complète s'achève en quelques heures.

b) *La suppression de la motilité* peut être mise en évidence par l'observation prolongée de protozoaires qui, frappés de mort apparente en raison de leur immobilité survenant tout de suite après irradiation, continuent néanmoins à s'accroître pendant quelques jours, avant que ne se manifeste la cytolysse.

c) *La suppression de la reproduction*, chez des cellules dont, par ailleurs, les autres fonctions et en particulier la motilité sont conservées, a été constatée depuis longtemps : d'abord chez les spermatozoïdes qui, bien que mobiles, ont perdu leur pouvoir fécondant, et aussi chez les protozoaires, les bactéries, etc... Ce mécanisme, se manifestant chez toutes les cellules d'une culture ou d'un tissu, aboutirait à une stérilisation retardée ; il joue certainement dans la guérison de certaines tumeurs cancéreuses.

d) *Les anomalies abortives de la division cellulaire.* — Ce

phénomène, qui paraît spécifique de l'action des radiations ionisantes, s'observe dans des cellules trop diverses pour qu'on ne soit pas autorisé à le considérer comme général. Des espèces très différentes de cellules cancéreuses meurent, dans les jours qui suivent une irradiation, au cours d'une caryocinèse anormale qui ne s'achève pas. Le même phénomène a été retrouvé dans des tissus de larves d'urodèles et d'embryon de poulet. La mort cellulaire, à la fin d'une première division, arrêtée à un stade plus ou moins distant de son achèvement, a été également constatée après irradiation de levures et de protozoaires. Il faut en rapprocher le fait, anciennement connu, de la manifestation tardive de lésions latentes, survenant à l'occasion de la division de cellules irradiées des mois ou même des années auparavant : lésion de la graine n'apparaissant qu'au moment de la germination, lésion de l'ovocyte se manifestant au moment de la maturation de l'ovule.

e) *Le retard de la croissance.* — C'est également un phénomène très général. On l'observe facilement sur des organismes unicellulaires en culture : la période végétative, pendant laquelle la cellule s'accroît avant de se diviser, exige un temps plus long que normalement.

f) *Les malformations héréditaires.* — Il peut arriver que des cellules n'ayant manifesté par aucune lésion apparente leur atteinte par les radiations, transmettent cependant à leur descendance une anomalie. On en connaît une série d'exemple : têtards monstrueux provenant de la fécondation d'un gamète irradié, malformations tératologiques ou débilité constitutionnelle de jeunes mammifères nés de mères dont les ovaires avaient été irradiés. Chez la mouche *Drosophila*, l'action des rayons sur glandes sexuelles a pour conséquence la production dans la descendance d'un certain nombre d'anomalies, transmissibles selon les lois de MEN-

DEL et qui sont considérées comme des mutations provoquées.

3^o La nature et la fréquence des radio-lésions parmi une population d'êtres unicellulaires irradiés uniformément suivent les lois de probabilité, alors qu'on pensait autrefois que toutes les cellules étant touchées d'une façon uniforme, leur manière de réagir tenait à des différences individuelles de sensibilité dues à leur état anatomique ou physiologique : cellule jeune, cellule en période de division, cellule au repos ou à l'état de fonctionnement (LACASSAGNE).

Ces différences d'action peuvent s'expliquer d'une façon parfaitement logique, si l'on prend en considération la nature discontinue de l'énergie rayonnante, produisant l'ionisation.

Proposée par DESSAUER en 1924 et développée mathématiquement par ses élèves BLAU et ALTENBURGER, la théorie quantique des actions radiobiologiques a depuis connu une grande fortune et peut être maintenant considérée comme classique. Parmi les nombreux auteurs qui ont contribué à son succès par leurs apports expérimentaux ou théoriques il faut citer, après DESSAUER, CROWTHER, ZUPPINGER, GLOCKER, LÉA, TIMOFEEFF-RESSOVSKY, PACKARD, WYCKHOFF, SOMMERMEYER, P. JORDAN, ZIMMER, MAYNEORD, RAJEWSKY ; en France M^{me} CURIE et surtout HOLWECK et LACASSAGNE ont apporté d'importantes contributions.

D'après cette théorie (Treffer-Theorie des auteurs allemands et Target-Theory des auteurs anglo-américains) une population d'unicellulaires irradiés peut être comparée à une troupe, mobile ou non, soumise à un feu d'artillerie ou de mousqueterie de densité connue. On comprend alors que chaque cellule reçoit durant le tir un nombre de coups variable d'un individu à l'autre, nombre qui détermine avec le lieu d'atteinte la gravité de la lésion. Le pourcentage d'individus morts, blessés plus ou moins légèrement ou indemnes doit pouvoir se calculer par des méthodes sta-

tistiques. Cette vérification entreprise avec beaucoup de soins par HOLWECK et LACASSAGNE leur a montré que les radio-lésions observées chez les levures se répartissent avec une très grande précision suivant la loi de probabilité prévue, c'est-à-dire la suite exponentielle de POISSON.

$$P = \left[1 + \frac{v}{1} + \frac{v^2}{2!} + \frac{v^3}{3!} + \dots + \frac{v^{s-1}}{(s-1)!} \right] e^{-v}$$

P : Probabilité de survie.

v : Nombre de quantas reçus par unité de surface de la culture.

S : Nombre de quantas nécessaires pour déterminer une radio-lésion.

Chaque individu doit donc recevoir un nombre minimum s de coups ou chocs actifs (TREFFER, en allemand) pour manifester une radiolésion, par exemple la mort immédiate ; s'il reçoit un nombre de chocs inférieur à s , il présentera une survie plus ou moins longue, pouvant s'accompagner de radio-lésions fonctionnelles non léthales.

La théorie quantique des actions radiobiologique permet d'aller plus loin encore dans l'analyse des phénomènes. A partir des courbes de radio-lésions observées, on peut en effet calculer le volume de la fraction du corps cellulaire qui a été lésée ; on observe généralement qu'elle est plus petite, pour les organismes possédant une structure, que le volume total et varie avec les espèces cellulaires.

Cette fraction radio-sensible de la cellule est appelée la cible (TARGET, en anglais) ou volume sensible pour les rayons X et surface efficace pour les rayons α .

A partir de ces données, HOLWECK a proposé, sous le nom d'ultra-micrométrie statistique une méthode pour la mesure, au moyen de l'irradiation ; des dimensions des ultravirus et des grosses molécules protéiques ; il a pu calculer ainsi, à partir d'expériences de LACASSAGNE et NYKA, les dimensions de la zone sensible du virus vaccinal, pour les

rayons X. Appliquant aux bactériophages, la même méthode, WOLLMAN et LACASSAGNE, ont observé que la radiosensibilité aux rayons X de ces organismes, variait dans le même sens que la taille et pensé que la zone sensible devait coïncider sensiblement avec les dimensions extérieures. BONET-MAURY, faisant appel aux rayons α du radon avec une technique mise au point avec H. R. OLIVIER, a déterminé les dimensions de plusieurs ultra-virus pathogènes et obtenu, en comparant ses résultats avec ceux des autres méthodes de mesures (centrifugation et ultra-filtration) des renseignements sur le degré d'organisation biologique de ces virus. A partir d'expériences de SVEDBERG et BROHULT sur la molécule d'haemocyanine d'Hélix POMARIA, soumise au radon, ce même auteur a pu calculer les dimensions, par irradiations α , de cette molécule et trouvé un nombre en excellent accord avec les autres méthodes.

Bien entendu, dans une cellule avec noyau, nucléole, etc. toutes les zones n'ont pas la même sensibilité. LACASSAGNE remarque que les courbes expérimentales de lésions diffèrent suivant qu'on considère la mort immédiate, la suppression de la motilité ou l'arrêt de la reproduction. Ainsi pour *Saccharomyces* l'interprétation des courbes par les formules montre que la mort immédiate exige l'absorption de 4 quantas dans une cible de $0,24 \mu$ de diamètre, alors que l'arrêt de la reproduction exige 7 quanta absorbés dans un volume de $0,1 \mu$ de diamètre. Or, le noyau de cette levure a un diamètre de $0,25 \mu$ dans un corps cellulaire mesurant 7 sur 5μ . C'est donc une lésion du noyau qui pourrait être responsable de la mort de la cellule. Pour *Polytoma uvella*, la mort prise comme critérium de la radio-lésion aboutit pour le diamètre de la cible à la valeur de $2, 3 \mu$, l'arrêt de la reproduction à celle de $0,25 \mu$ et la suppression de la motilité à celle de $0,15 \mu$. Ces valeurs comparées aux dimensions des éléments cytologiques de la cellule font considérer le noyau comme responsable de la mort, la lésion du cen-

troosome comme étant à la base de l'arrêt de la reproduction et la lésion du mastigosome comme supprimant la motilité de l'individu.

Il faut également tenir compte de la qualité du rayonnement. On conçoit que le calibre et la vitesse du projectile joue un rôle dans la répartition statistique des lésions dans la population irradiée.

La proportion respective des types de lésions pourra varier avec la longueur du parcours du projectile et la densité des ions produits le long de ce parcours. Les chances d'atteinte d'un organite cellulaire et le degré des altérations produites ne sauraient être les mêmes s'il s'agit d'un électron lancé à grande vitesse secondairement à l'absorption d'une vibration de très petite longueur d'onde et capable de traverser successivement toute une série de cellules d'un tissu, en provoquant une ionisation en chapelet sur son trajet, ou bien s'il s'agit d'un électron provenant d'une vibration X très molle, dont le trajet sinueux pourra être si court ($0,04 \mu$ pour un rayonnement de $8 \text{ \AA}$) qu'il s'effectuera entièrement en un point très limité de la cellule, ou encore s'il s'agit d'un très gros et lent projectile α , traversant toute la cellule ou pénétrant plus ou moins loin dans son intérieur, en y produisant une dense colonne d'ions.

On peut imaginer qu'un électron, dont la longueur du trajet correspondrait au diamètre d'un organite donné, aurait plus de chances de provoquer un certain type de lésion. Mais cela reste encore dans un domaine expérimentalement inexploré. En bref, on peut dire que (pour les rayons de très grande longueur d'onde, qui sont à ce point de vue les mieux connus) les lésions cellulaires seront d'autant plus diffuses que la dose aura été administrée au moyen de projectiles individuellement moins ionisants et de trajet plus court, mais en revanche plus nombreux. En effet, la production d'une radio-lésion cellulaire nécessite alors l'absorption de particules multiples dans un même organite,

et les chances augmentent pour qu'il y ait équipartition des lésions et que tous les organites de la cellule soient simultanément détruits.

Au contraire, on conçoit que pour avoir une lésion limitée, mais assez importante, il y aura intérêt à utiliser les projectiles α volumineux, donnant une ionisation dense, qui pourront le mieux léser une fonction cellulaire, par une seule atteinte, en respectant le reste de la cellule. On peut s'attendre, en utilisant ce rayonnement à augmenter le nombre des morts différées, par rapport aux morts immédiates. C'est bien ce que l'on observe par exemple en soumettant la levure *Saccharomyces ellipsoïdeus* aux rayons α du radon (BONET-MAURY et HUSSON) ; dans un large intervalle de doses la prolifération de la culture est définitivement supprimée, alors que la majorité des individus, en état de mort différée, manifeste une survie plus ou moins longue.

Ce sont les raisons qui, ont guidé notre Maître le Dr Henri René OLIVIER, dans le choix du Thorium X et avec P. BONET-MAURY, du Polonium et du Radon, pour l'étude de l'action des radiations ionisantes sur les bactéries et en particulier sur la bacille de Koch.

Quant à la nature intime des lésions, le champ des hypothèses s'est singulièrement rétréci depuis que l'on sait, avec certitude, que l'action des radiations sur les cellules est due uniquement aux ions formés. Les γ en effet, étant peu absorbés, c'est-à-dire peu ionisants sont peu actifs. H. R. OLIVIER l'a bien montré en étudiant comparative-ment l'action des γ et des β sur une même souche microbienne. TRILLIAT montre, lui aussi, que l'action des Rayons X sur les micro-organismes doit être attribuée exclusivement aux électrons secondaires : une culture de *Bacillus prodigiosus*, qui est à peine sensible à une radiation X pénétrante donnée, est par contre facilement stérilisée par les radiations secondaires excitées dans une feuille

d'or qu'on interpose entre la source de rayons X et la culture. L'introduction, entre le radiateur secondaire et la culture, d'une feuille de papier à cigarette ou d'une couche de graisse supprime l'effet bactéricide. On arrive au même résultat en plaçant le dispositif expérimental dans un champ magnétique convenable orienté de façon à dévier les électrons. L'absence de toute action prouve que la partie ondulatoire du rayonnement est inactive et que l'action bactéricide est due aux rayons β secondaires.

Le mécanisme d'action des ions formés est moins connu. Pour LACASSAGNE, il s'agirait d'une action physique ; les ions, en diffusant, viennent se coller sur les organisations colloïdales de la substance vivante, et, par leurs charges, ils perturbent profondément celles-ci. Mais, la nature de ces perturbations n'est point envisagée.

Pour DESSAUER, il s'agirait d'une dénaturation thermique avec floculation des protéines cellulaires. Il admet, que l'énergie d'un électron, produit sous 11 V par exemple, et qui donne naissance à une paire d'ions, est aussitôt libérée sous forme de chaleur ($0,51 \cdot 10^{-18}$ calorie) par la recombinaison de deux ions. L'énergie calorique ainsi apparue pourrait porter la température d'une molécule de poids moléculaire 3.000 à plus de 100°. S'il s'agit d'une molécule protéique elle subirait la dénaturation thermique. Un seul quantum absorbé sèmerait, par les mille électrons qu'il peut libérer, autant de foyers minuscules d'échauffement local (Punktwärme) à travers une cellule. La dénaturation des protéines cellulaires peut finalement devenir incompatible avec la survie de la cellule. Il suffirait que 1 molécule sur 1.000 ou 10.000 soit touchée de cette façon pour que la lésion cellulaire devienne manifeste. Au point de vue expérimental, la théorie s'appuie sur les observations ultramicroscopiques des élèves et collaborateurs de DESSAUER qu'ont vu apparaître dans des solutions de globulines irradiées des micelles volumineuses ; chaque micelle serait la

traduction de la dénaturation thermique et de la floculation d'un petit groupe de molécules frappées par un phénomène d'absorption élémentaire. On a reproché à cette théorie de ne pas être en accord avec les théories concernant la répartition de l'énergie thermique à l'échelle moléculaire. Elle semble effectivement céder le pas aux théories physico-chimiques. Récemment elle a cependant été invoquée par HERCIK pour rendre compte de l'action des rayons α .

En 1925, FERNAU a invoqué, comme mécanisme des rayons dans les tissus, les phénomènes d'ionisation qui créeraient des courants électriques locaux, l'abaissement du pH, les variations de pression osmotique et de la perméabilité, les changements apportés dans la phase dispersée et notamment dans la charge des colloïdes et enfin les oxydations provoquées par les rayons.

Les modifications chimiques du milieu, sous l'influence du rayonnement ont été aussi invoquées pour expliquer les actions radiobiologiques. LOISELEUR et LATARJET, reprenant récemment cette hypothèse, ont montré le rôle important joué par l'oxygène dissous dans le milieu irradié, cet élément se comportant comme un tampon d'oxydation ; ces auteurs ont en effet mis en évidence la formation, au cours de l'irradiation de peroxydes, capables de troubler les phénomènes d'oxydo-réduction en des points cellulaires vitaux.

En résumé, si l'on est bien d'accord sur le mécanisme physique primaire de l'irradiation constitué par l'apparition dans la substance organique d'ions, distribués suivant les lois statistiques du hasard, on ne possède que peu de renseignements sur la chaîne des processus qui aboutit finalement, aux modifications biologiques observées.

CHAPITRE II

Action des radiations ionisantes sur les bactéries.

Méthodes d'utilisation des radiations ionisantes de H. R. Olivier et P. Bonet-Maury

- a) Activation des Bacilles.
- b) Irradiation des Bacilles.

Action des radiations ionisantes sur les bacilles de Koch et étude des propriétés de ces bacilles ainsi irradiés.

Etude de l'action du thorium X sur les bacilles de Koch

Action des radiations ionisantes sur les bactéries.

L'action des radiations ionisantes sur les bactéries et les levures a été surtout étudiée par BRUYNOGHE et MUND, LACASSAGNE et PAULIN, WYCKHOFF, GLOCKER, HERCICK, LÉA, HOLWECK et LACASSAGNE, H. R. OLIVIER et P. BONET-MAURY. Auparavant il n'existait sur ce sujet que des travaux fragmentaires. Cependant il faut citer les premiers essais de RIEDER qui, en 1898, parvint à ralentir *in vitro* le développement des cultures de bactérium coli, de bacilles diphtériques, typhiques, de streptocoques, et même à stériliser du vibron cholérique par des irradiations prolongées pendant des heures. Avec les rayons des corps radioactifs

on obtient plus facilement la mort des cultures bactériennes. Dans un bon travail, ASCHKINAS et CASPARI établirent en 1901 que l'action bactéricide est due particulièrement aux rayons α et aussi aux β .

Des altérations mortelles ont été réalisées. C'est ainsi que BOUCHARD et BALTHAZARD (1906) constatent l'apparition de formes monstrueuses dans des cultures irradiées de bacille pyocyanique et la diminution du pouvoir chromogène.

BRUYNOGHE et MUND (1935) mettent directement en présence l'émanation du Radon et une culture microbienne. Malheureusement l'appareil utilisé ne permet aucune mesure exacte et toute précision manque quant aux doses de radiations ou aux quantités microbiennes. Voici en effet ce qu'ils écrivent : « Nous introduisons dans l'appareil stérilisé en question environ 1 cc. de culture en bouillon âgée de 24 heures et un tube capillaire contenant environ 5 à 6 millicuries d'émanations. Après avoir scellé l'appareil à la lampe, nous cassons au moyen de la bille mobile, le tube capillaire et l'émanation se répand dans la culture.

« Après un temps variable de contact, nous ouvrons d'un trait de lime le tube scellé à la lampe et nous prélevons au moyen d'une pipette Pasteur de quoi pratiquer des ensemencements sur gélose et dans du bouillon et de quoi faire des préparations pour examen microscopique.

« Quant la durée d'action de l'émanation a été suffisamment prolongée (48 heures) certains de ces microbes sont stérilisés au point de rester indéfiniment sans développer sur tous les milieux ensemencés...

« Mais, fait digne d'être signalé, les microbes mobiles exposés à l'émanation, malgré qu'ils sont devenus inaptes à la culture, ont conservé intacte leur mobilité.

« Pour compléter ces observations, nous devons ajouter que l'inaptitude à la division n'est pas définitive quand l'irradiation a été moins prolongée (24 heures par exemple).

« Dans ces conditions, l'arrêt de la culture du *Bacillus*
« *pyocyaneus* ne dépasse pas 16 à 18 heures. Après ce laps
« de temps il se produit un développement rapide et abon-
« dant, ce qui s'explique quand on tient compte que nos
« tubes de bouillon avaient subi un ensemencement massif
« avec la culture exposée à l'émanation et que, vraisem-
« blablement, à ce moment, la plupart des microbes avaient
« récupéré leur aptitude à la division. »

Ainsi donc, BRUYNOGHE et MUND établissent pour la première fois la possibilité de la mort différée des bactéries mobiles par l'action des radiations ionisantes, ainsi que la possibilité de n'obtenir, avec une dose plus faible, que le retard de la division cellulaire.

LACASSAGNE et PAULIN se sont proposé de rechercher si les microbes présentent à l'égard des rayons β des différences de sensibilité.

La technique expérimentale employée est simple, elle consiste à faire agir es rayonnements, dans des conditions toujours strictement semblables, sur des espèces microbiennes aérobies, cultivant rapidement sur gélose ordinaire à 37°. Pour cela, ils se sont servis de boîtes en verre, genre Pétri, profondes de 4 cm., de façon à éviter l'action possible d'un rayonnement secondaire émis par le couvercle trop rapproché de la surface du milieu de culture. Ils ont adjoint du sérum pour le streptocoque et le pneumocoque.

La totalité de la surface de la gélose est ensemencée largement à la pipette avec une culture jeune en bouillon, dont l'excès est ensuite réaspiré. Immédiatement après, un tube capillaire en verre, contenant de l'émanation de radium, à paroi mince (opaque aux rayons) est déposé à la surface de la gélose, au centre de la boîte ; celle-ci est immédiatement portée à l'étuve. La valeur du tube soigneusement mesurée, correspond sensiblement, dans tous les

cas, à 12 millicuries au début de l'expérience. Dans ces conditions, le rayonnement γ émis n'empêche pas le développement de la culture. L'action bactéricide constatée est imputable aux rayonnements β .

Lorsque la culture, après 24 heures, atteint un développement qui la rend bien apparente, on constate que les microbes recouvrent la gélose d'un enduit homogène, sauf dans une aire à limite nette et régulière, symétrique par rapport au tube d'émanation. Dans cette zone, la gélose est restée transparente : l'ensemencement des prélèvements faits à ce niveau reste stérile.

Le champ d'action du rayonnement β ainsi mis en évidence a une forme constante ; il figure de chaque côté du tube d'émanation un quartier d'orange, dont les deux cornes prendraient appui sur une extrémité du foyer radio-actif. Sa plus grande largeur totale correspond à la région moyenne du tube. Toutes les conditions de l'expérience restant les mêmes, les dimensions de cette zone stérile sont fixes pour un microbe donné ; elles varient considérablement d'un microbe à l'autre. La plus grande largeur de champ abiotique, mesuré au compas sur les cultures d'une trentaine de microbes aérobies, a fourni les chiffres suivants :

Bacille pyocyanique : 46 mm. — B. tuméfaciens : 39 mm. — Paratyphique A : 34 mm. — Typhique : 30 mm. — Prodigiosus : 26 mm. — Flexner : 27 mm. — Hiss : 24 mm. — Hoffmann : 24 mm. — Rouget du porc : 22 mm. — Diphtérique : 20 mm. — Paratyphique B : 20 mm. — Vibron cholérique : 19 mm. — Mesentericus : 17 mm. — Cutis commune : 16 mm. — Shiga : 15 mm. — Sarcine jaune : 15 mm. — Staphylocoque : 14 mm. — Coli : 14 mm. — Friedlander : 13 mm. — Subtilis : 13 mm. — Entérocoque : 11 mm. — Pneumocoque : 11 mm. — Streptocoque :

11 mm. — Anthracoïde : 10 mm. — Charbon : 10 mm. — Mycoïdes : 10 mm.

Des souches variées de staphylocoque et de bacille typhique, les trois races de pneumocoques I, II et III, plusieurs variétés de pyocyaniques, ont donné des résultats identiques entre eux.

En résumé, le rayonnement β a exercé une action bactéricide sur tous les microbes examinés, mais variable pour chacun d'eux ; cela a permis de leur assigner un véritable rang de radio-sensibilité. Cette différence n'est fonction ni des dimensions, ni de la vitesse de développement, ni des propriétés toxiques, chromogènes, ou de sporulation, des Bactéries.

L'action du rayonnement semble s'exercer directement, et non pas secondairement à une modification du milieu de culture. Cependant les auteurs ont constaté, au cours de leurs recherches, qu'un rayonnement β très intense exerce, à proximité immédiate du foyer, une certaine action protéolytique sur la gélose. Ce phénomène est à peine appréciable avec la quantité d'émanations utilisée dans ces expériences. D'ailleurs, même après action de puissants foyers, la gélose reste favorable au développement d'une cultureensemencée ultérieurement.

C'est avec HOLWECK et LACASSAGNE qu'entrent enfin, dans ces études de Radiologie, des mesures précises qui permettent d'établir les lois de ces phénomènes complexes et d'en saisir le mécanisme intime.

En 1929, ils étudient l'action des rayons X, mous, monochromatiques, sur le Bacille prodigiosus.

Ils se servent à cet effet d'un tube établi par HOLWECK qui permet la production de rayons X, mous, monochromatiques, dont le coefficient d'absorption et d'intensité peut être exactement mesuré. Ils ont étudié, sur les Bactéries, l'action de rayons K de l'aluminium, L de l'argent et K du fer, dont les longueurs d'ondes sont d'environ de 8,4 et 2 Å.

Une boîte de Pétri estensemencée en totalité au moyen d'une dilution microbienne telle que la surface de la gélose soit recouverte de Bactéries isolées et suffisamment espacées les unes des autres, pour que les colonies auxquelles elles donneront naissance puissent être facilement comptées. Un certain nombre de champs, exactement repérés, reçoivent, immédiatement après l'ensemencement, des doses précises et croissantes de rayons. Lorsque les colonies sont devenues apparentes, il est facile de compter le nombre de Bactéries ayant survécu à l'irradiation et de le comparer à celui des colonies contenues dans un champ témoin pris à proximité. Les nombres des Bactéries détruites en des temps progressivement croissants se placent sur une courbe qui permet de calculer, dans chaque expérience, le nombre minimum de quanta nécessaires pour tuer une unité microbienne et le volume de la substance sensible que celles-ci contiennent.

De ces expériences, ils concluent :

1^o Le phénomène normal de l'absorption discontinue de l'énergie est mis nettement en évidence par l'irradiation d'individus aussi petits que des microbes ; les Bactéries situées dans un même champ d'irradiation reçoivent chacune un nombre de quanta de rayonnement (assimilables à des projectiles), variables d'après les lois de probabilité ;

2^o Tout se passe comme si le corps microbien contenait une certaine propriété de « substance sensible », dont il suffit d'altérer vraisemblablement par ionisation une petite quantité de molécules pour entraîner la mort de la Bactérie ;

3^o La radio-sensibilité d'un microbe est définie par deux facteurs : *a*) le nombre minimum des quanta qui sont nécessaires pour tuer (seuil) ; *b*) le volume de la substance sensible dans laquelle ces quanta doivent être absorbés ;

4^o Pour une même espèce microbienne et pour une même longueur d'ondes, il faut, pour tuer une Bactérie, qu'un nombre fixe de quanta ait été absorbé dans sa substance sensible ;

5° Le nombre de quanta dont l'absorption provoque la mort d'une Bactérie varie avec la longueur d'onde : plusieurs projectiles de faible énergie (quanta de rayons de plus grande longueur d'onde) étant nécessaires pour produire le même effet qu'un seul projectile de grande énergie (quantum de rayons de plus petite longueur d'onde) ;

6° La dose léthale pour une longueur d'onde (c'est-à-dire le nombre de quanta qui, absorbés par un microbe dans sa substance sensible, entraîne sa mort) varie pour les diverses espèces microbiennes, en conséquence de la variation, soit du seuil soit du volume de leur substance sensible ;

7° Les quanta absorbés dans les corps microbiens, mais en dehors de la zone sensible, peuvent provoquer des altérations plus ou moins graves des Bactéries sans entraîner la mort. C'est le phénomène de la mort différée, découverte due à HOLWECK par ses travaux sur les levures et les paramécies et retrouvé sur les Bactéries par H. R. OLIVIER et BONET-MAURY.

Ils notent en outre quelques variations dans les résultats obtenus, d'après les variétés microbiennes, et que l'absorption de la lumière provoque dans le *Bacillus prodigiosus* une photo-réaction dont la conséquence est une réduction de la sensibilité aux rayons mous.

Sur les levures, les mêmes auteurs ont étudié l'action des rayons α du Polonium à cause de l'homogénéité de ce rayonnement, de la facilité du calcul des doses et de l'extrême simplicité de l'appareillage, qui permettent de réaliser aisément un grand nombre d'expériences exactes.

L'irradiation est faite de la façon suivante :

Sur un petit disque de Nickel est déposée une certaine quantité de Polonium, disposée à quelques millimètres de la surfaceensemencée qui doit être irradiée. Les particules α ayant encore, après un parcours de 15 mm., une vitesse suffisante pour traverser complètement les germes déposés

à la surface de la gélose. Voici les principaux points sur lesquels ont porté ces recherches :

1^o *Action des faibles doses.* — L'action dite excitante des faibles doses, admise par beaucoup, n'a jamais été établie par des faits exempts de critique. Pour la mettre en évidence, les auteurs ensemencent des levures provenant d'une culture de 5 à 8 jours sur moût gélosé. Dans ces conditions, la presque totalité des éléments se trouve au stade de repos et leur germination ne commence qu'après 4 ou 5 heures d'étuve à 25°. Dans toutes les nombreuses expériences réalisées avec les différents rayonnements indiqués, ils n'ont jamais observé, quelle qu'ait été la dose administrée, que le bourgeonnement des levures irradiées eût précédé celui des témoins ; l'effet de l'irradiation ne s'est jamais produit que par un retard plus ou moins long. Ni par ce procédé, ni par aucun autre, ils n'ont pu mettre en évidence une action excitante.

2^o *Variations de la radio-sensibilité en rapport avec l'activité reproductrice et l'âge des éléments.* — L'accroissement de la radio-sensibilité des cellules en état de grande activité reproductrice, phénomène établi chez un grand nombre d'espèces cellulaires et considéré comme général, ne se trouve pas chez les levures, dans les conditions expérimentales indiquées. Des champs d'une même boîte sont irradiés, à doses égales, à des heures de plus en plus éloignées de celle de l'ensemencement : le degré des lésions provoquées reste le même, que l'irradiation ait été faite au stade de repos, tout de suite après l'ensemencement, au stade de gonflement préparatoire du bourgeonnement, ou au stade de bourgeonnement vers la cinquième heure.

L'irradiation pratiquée un peu plus tard encore, alors que les divisions cellulaires ont commencé, bien loin d'accroître l'effet, laisse survivre un plus grand nombre d'éléments, qui fournissent des colonies mieux développées que

celles des champs traités plus précocement. Cette moindre radio-sensibilité des Levures irradiées en état de grande activité reproductrice est confirmée par le fait qu'une même dose de rayon entraîne des lésions moins graves dans des levures provenant d'une culture de 24 heures que dans des levures provenant d'une culture de 8 jours.

3° *Influence de la durée et de l'intensité de l'irradiation.* — Une même quantité de rayons, administrée au moyen d'une même source de polonium, soit une fois soit en 4, 5 ou 6 fractions régulièrement espacées au cours des 5 premières heures après l'ensemencement, aboutit à la production de lésions égales. Il en est de même si la dose est donnée en quelques minutes au moyen d'une source forte, ou au moyen d'une source faible agissant d'une façon continue pendant plusieurs heures. Cependant, au-dessous d'une certaine intensité, l'effet prolongé d'une source faible apparaîtra moindre que celui d'une source forte s'exerçant brièvement.

4° *Influence de la température.* — On admet couramment, en s'appuyant sur des expériences variées — dont quelques-unes réalisées avec des microorganismes —, qu'une certaine élévation de température accroît la radio-sensibilité cellulaire, alors que le refroidissement la réduit. HOLWECK et LACASSAGNE n'observent rien de semblable avec les Levures, leur radio-sensibilité restant la même quelle que soit la température à laquelle est faite l'expérience.

Le séjour à la glacière suspend la germination des Levures, qui reprend normalement lorsque la boîte ensemencée est replacée à une température favorable. Dans ces conditions, il est possible de donner par une irradiation continue de 24 heures à la glacière, au moyen d'une source faible, une dose égale à celle qu'une source forte permettait d'obtenir en 6 minutes 45. Après retour à 25°, les lésions présentées par les Levures irradiées pendant 24 heures à la

glacière sont analogues à celles produites par une irradiation de 6 minutes 45 à la température du laboratoire.

HOLWECK et LACASSAGNE établissent d'une façon magistrale le mécanisme de l'action cyto-caustique des radiations et des lois qui régissent le phénomène.

1^o Les courbes de mortalité des individus en fonction de la dose coïncident d'une façon parfaite avec celle d'une des lois de probabilité qui s'exprime analytiquement par la suite exponentielle de Poisson. Ce fait conduit à admettre que tous les individus doivent avoir une radio-sensibilité identique : une fluctuation biologique importante de la sensibilité autour d'une certaine moyenne aurait pour effet de compliquer et de déformer les courbes (ZUPPINGER, ZIMMER).

2^o Seules comptent les quantités totales d'irradiations, indépendamment des notions de temps et d'intensité et la nature des radiations ; vitesse, charge, longueur du parcours des photo-électrons, c'est-à-dire de l'énergie de leur quanta.

3^o La répartition du lieu d'absorption des quanta, d'après les lois de probabilité, expliquent quantitativement les altérations variées produites par une même irradiation dans les cellules semblables. Seuls paraissent capables d'entraîner la mort de la cellule les quanta absorbés dans une substance sensible qui pourrait être la chromatine.

Méthodes d'utilisation des radiations ionisantes de H. R. Olivier et P. Bonet-Maury.

P. BONET-MAURY et H. R. OLIVIER introduisent en 1937 de nouvelles méthodes d'utilisation des radiations ionisantes, méthodes simples et précises qui permettent un nouveau pas en avant dans la connaissance de l'action des radio-éléments sur les microbes.

Leur but est d'obtenir des germes vivants, aussi peu

modifiés que possible, mais incapables de se reproduire et utilisables en immunologie. Ils partent de cette hypothèse, par la suite bien vérifiée, que chez les microbes les lésions de la chromatine doivent se manifester les premières et que la fonction de reproduction doit être altérée même pour des doses faibles, avant toute autre manifestation de la vitalité des germes irradiés.

Ils utilisent les deux méthodes suivantes :

PREMIÈRE MÉTHODE : Activation des bacilles.

Principe. — Cette méthode consiste à fixer sur chaque bactérie un certain nombre d'atomes de radio-élément. On choisit le nombre d'atomes fixés et la période du radio-élément de telle sorte que la bactérie reçoive avant la fin de la période de latence le nombre de quanta nécessaire pour supprimer la fonction de reproduction. La désintégration radioactive se poursuivant, le nombre de quanta mortels est ensuite atteint.

Ils choisissent comme radio-élément le Polonium, qui convient bien pour plusieurs raisons : période commode, pas de descendance radioactive, rayonnement homogène, de quantum biologiquement très efficace, propriétés chimiques bien étudiées, spécialement les réactions d'entraînement par les corps insolubles. Ils ont utilisé pour fixer le polonium sur les bactéries des solutions chlorhydriques N/10 de ce radio-élément.

Ces solutions donnent en effet naissance par dilution à des suspensions colloïdales d'un composé insoluble généralement considéré comme un produit d'hydrolyse du chlorure de Polonium, par analogie avec le comportement des sels de bismuth et d'antimoine chimiquement voisins du Polonium.

De faibles quantités d'entraîneurs (0 mgr. 16 par cc. d'Ag. colloïdal ou d'hydroxyde ferrique par exemple) per-

mettent d'entraîner plus de 97 % de l'activité d'une solution chlorhydrique diluée de polonium, l'entraînement étant dû à une fixation des micelles du radiocolloïde sur les grains de l'entraîneur.

Technique. — Une solution chlorhydrique N/10 de polonium, renfermant quelques unités électrostatiques de polonium par goutte, est préparée 24 heures avant l'expérience, délai convenable pour être sûr de la stérilité et du titre, les solutions N/10 étant peu stables. On laisse tomber avec un compte-gouttes effilé une ou plusieurs gouttes, représentant un poids connu de solution active, dans quelques centimètres cubes de suspension bactérienne placée dans un tube à centrifuger, le titre final en acide chlorhydrique étant compris en général entre N/100 et N/1000. Après 10 minutes d'agitation énergique, la suspension est centrifugée à 3.000 tours pendant 10 minutes, le liquide surnageant décanté et le culot microbien remis en suspension est, soit ensemencé, soit étalé sur un verre de montre, puis séché au bain-marie. La même série de manipulations est effectuée pour chaque expérience sur des suspensions témoins qui reçoivent, au lieu de solution active, une quantité équivalente d'acide chlorhydrique N/10. Le tube à centrifuger est lavé avec de l'acide nitrique concentré, puis de l'acide chlorhydrique N au bain-marie pour dissoudre l'activité fixée sur les parois et les eaux acides sont évaporées au bain-marie dans un verre de montre. L'activité des différentes fractions (liquide surnageant, parois du tube, bactéries) est mesurée dans une chambre à rayons α par la méthode classique du quartz piézo-électrique.

Entraînement du Polonium. — Il est intéressant de constater que l'entraînement du Polonium s'effectue différemment suivant qu'on utilise des suspensions de bacilles de Koch ou d'Eberth. Avec ce dernier on constate nettement

qu'une masse bactérienne minimum (correspondant à 10^9 ou 10^{10} bacilles) est nécessaire pour obtenir un entraînement important. Celui-ci, si la masse entraînante est suffisante, peut atteindre 90 % de l'activité introduite, tandis qu'il tombe au-dessous de 15 % si le nombre de bacilles d'Eberth est inférieur à 10^8 . Ce résultat est assez difficile à expliquer car le calcul montre que lorsque 10^8 bacilles d'Eberth ont absorbé une unité électrostatique de polonium la surface bactérienne couverte représente moins de $1/10.000^e$ de la surface totale. Quoi qu'il en soit, le Polonium paraît solidement fixé car deux lavages à l'eau distillée n'entraînent pas d'activité appréciable.

Avec le bacille de Koch, bien que la masse bactérienne joue également un rôle, l'entraînement est souvent moins important. Cela est dû vraisemblablement et à la nature très différente des surfaces bactériennes et à la structure des émulsions, celles obtenues avec le bacille de Koch étant souvent constituées par des bacilles groupés en amas plus ou moins denses.

Mesure de la dose efficace. — Par ce procédé on obtient la suppression de la prolifération du bacille d'Eberth reporté en bouillon ou du bacille de Koch ensemencé sur Löwenstein, avec des doses très faibles de Polonium, de l'ordre de une unité électrostatique pour 10^9 bacilles typhiques et 1 ingr. de bacilles de Koch (pesés à l'état frais suivant la technique de Calmette).

Mécanisme de l'action antiseptique. — On vérifie, dans le cas du bacille d'Eberth, que l'absence de prolifération constatée n'est pas due à la mort immédiate, en observant la mobilité des germes après l'activation ; cette mobilité reste intacte pendant un temps très supérieur à la période de latence. Bien que cette constatation rende peu probable une action bactéricide des produits oxygénés obtenus par action des rayons α sur l'eau, cette action pouvait être invoquée.

L'expérience suivante permet d'éliminer tout à fait cette hypothèse.

On place dans une suspension aqueuse de bacille typhique une lame d'argent portant un dépôt de polonium quatre fois plus important que l'activité introduite par la solution d'acide chlorhydrique N/10. Le séjour de cette lame pendant plusieurs jours dans la suspension n'entrave en rien la prolifération ultérieure sur bouillon des bacilles typhiques. Si l'utilisation du rayonnement α dans ces conditions est très mauvais, les produits oxygénés sont par contre produits en quantités bien plus importantes que dans les expériences habituelles (P. BONET-MAURY). Comme le bacille typhique est tout particulièrement sensible à l'action des produits oxygénés, l'action de ceux-ci ne peut pas être envisagée, surtout dans le cas du bacille de Koch, beaucoup plus résistant aux agents chimiques. En ce qui concerne l'action possible de l'acide chlorhydrique, à chaque expérience, des témoins reçoivent sensiblement la même dose d'acide chlorhydrique que les suspensions activées. Les auteurs vérifient en outre que le séjour d'une heure des bacilles de Koch dans l'acide chlorhydrique N/11 ne modifie nullement leur prolifération sur Löwenstein.

Enfin, si l'on sépare en deux parties égales une suspension de bacilles de Koch activés et que l'on agite énergiquement une des moitiés avec l'acide chlorhydrique N/10, on redissout une partie du polonium fixé.

L'ensemencement sur deux tubes de Löwenstein montre que la moitié désactivée donne toujours des colonies, tandis que la moitié non traitée par l'acide chlorhydrique donne, quand elle n'est pas complètement stérile, un nombre de colonies très inférieur à celui de la partie désactivée.

DEUXIÈME MÉTHODE : Irradiation des bacilles.

Principe. — Tout ce que l'on sait actuellement de l'action des radiations ionisantes montre qu'une irradiation conve-

nable avec un quantum bien choisi doit permettre d'augmenter la proportion des morts différées par rapport aux morts immédiates. Les expériences de BRUYNOGHE et MUND prouvent que le radon constitue une source convenable, bien que le rayonnement émis soit complexe. Il est vraisemblable d'ailleurs que des rayons X, comme des rayons K du fer ou du cuivre, conviendraient également.

Technique. — L'appareil décrit par MUND pour l'irradiation des suspensions bactériennes par le radon offre à ce gaz un trop grand espace (environ 25 cc. d'après les cotes données) par rapport au volume de la suspension (1 cc.) car le coefficient de partage du radon entre les deux phases est tel que dans ces conditions 2 % à peine du radon se dissout dans le liquide.

Le radon, produit par une solution de radium, est aspiré sous basse pression (2 cm. de Hg) dans des ampoules de verre au moyen d'un appareil établi par les auteurs. Les ampoules cylindriques sont terminées par une pointe capillaire de 3 cm. et ont un volume de 10 cc. La mesure de l'activité est effectuée en rayons γ , au stade d'équilibre, 3 heures après le remplissage avec la suspension bactérienne. Les quantités de radon utilisées varient entre 0 mc. 5 et 3 mc. par ampoule, soit 50 à 300 μ c. par centimètre cube environ.

Le remplissage des ampoules s'effectue en trempant brusquement dans la suspension bactérienne la pointe capillaire de l'ampoule, chauffée au rouge sur la veilleuse d'un Bunsen. La pointe cassée, l'ampoule se remplit presque complètement de liquide à l'exception d'une petite bulle d'air (1/4 de cc. environ) qui contient moins de 10 % du radon présent et permet, après un premier scellement du capillaire, de couper celui-ci avec une petite flamme presque au ras de l'ampoule. Plus de 90 % du radon et du dépôt actif se trouvent réellement dissous dans la suspension et

l'erreur due à l'incertitude sur la distribution réelle du dépôt actif entre les phases liquides et gazeuses est négligeable.

Pendant l'irradiation, les ampoules sont fixées sur un petit plateau vertical entraîné à 20 tours minute par un moteur électrique démultiplié et le brassage effectué par le va-et-vient régulier de la bulle d'air assure une stabilité et une homogénéité parfaite de l'émulsion quelle que soit la durée d'irradiation, tout en assurant une bonne répartition d'atomes radioactifs. L'ouverture des ampoules s'effectue en coupant la pointe et en aspirant la suspension avec une seringue stérile, les manipulations étant effectuées sous une hotte. Dix minutes après l'ouverture de l'ampoule, 90 % du radon a quitté le liquide.

La mesure de la dose de rayonnement reçue par les bactéries s'effectue en mesurant la quantité de radon contenue dans l'ampoule, par les méthodes classiques de la radioactivité. La pesée de l'ampoule vide et pleine donne le volume total d'émulsion irradié et on calcule facilement, connaissant la durée de l'irradiation, la dose de rayonnement commodément exprimée en micro-curies de radon détruit par cc. ou $\mu\text{cd/cc}$. Un $\mu\text{cd/cc}$ correspond à l'émission dans ce volume de $5,5 \times 10^{10}$ particules α et à la création de 10^{16} paires d'ions.

Cette méthode donne des résultats régulièrement reproductibles, depuis plusieurs années et elle a été appliquée à de nombreux organismes : Bacille d'Eberth, *Bacterium Coli*, Bacille de Koch (H.-R. OLIVIER et BONET-MAURY), *Saccharomyces ellipsoïdeus* (BONET-MAURY et HUSSON), Ultra-virus de la vaccine, de l'herpès, de la poliomyélite, de la fièvre aphteuse, du loup-égaré (BONET-MAURY et A. VAISMAN).

Pour le *Bacterium Coli*, BONET-MAURY et OLIVIER obtiennent la suppression de la prolifération avec 8 μcd par cc. d'une suspension contenant $5 \cdot 10^9$ germes par cc. et les

bactéries irradiées ainsi au voisinage de cette dose restent pour la plupart mobiles, ce qui confirme les observations de BRUYNOGHE et MUND, puis WELSH.

Action des radiations ionisantes sur le bacille de Koch.

L'action des radiations ionisantes sur le bacille de Koch a été étudiée par de nombreux auteurs. Mais les premières publications sont contradictoires par suite de l'absence de précision dans les mesures bactériologiques et physiques.

D'après WADE, BERGONIÉ, FERRÉ, les bacilles tuberculeux ne seraient pas altérés par les rayons X.

RÉNON n'a pu observer aucune action inhibitrice sur des cultures de bacilles tuberculeux à la suite d'addition de petites quantités de sels de thorium et de radium.

BEQUEREL et FROUIN constatèrent même que de petites quantités de sels de thorium et d'Urané activaient légèrement le développement des cultures de ces bacilles.

SEIFERT observa sur des cultures complètement développées une inhibition de la croissance, une diminution de la virulence et une augmentation de la colorabilité à la suite de l'irradiation par les rayons X. Les cultures en voie de développement n'étaient pas influencées ; la mort des bacilles ne se produisait pas.

HABERLAND et KLEIN ne réussirent pas non plus à influencer diverses souches de B. K. avec des doses assez fortes de rayons X. Les expériences de LANGEL et FRAENKEL enfin prouvèrent également le peu de sensibilité de ces bacilles aux rayons X.

Les recherches se sont étendues ensuite aux expériences sur les animaux. On a inoculé des animaux avec des bacilles, puis on a irradié ces animaux, ou bien on a irradié les bacilles tuberculeux avant l'inoculation à l'animal. Les essais de FIORENTINI, LURASCHI, MÜHSAM, GRUNMACH, LORTET et GENOUD, BURNET, qui irradièrent des animaux

inoculés de bacilles tuberculeux, donnèrent en partie des résultats négatifs, bien qu'il semblât cependant qu'on eût pu mettre en évidence une certaine action des rayons sur les bacilles dans quelques cas. WOLFENDEN et FORBES-ROSS trouvèrent même que les rayons X favorisent l'extension de la tuberculose, que la croissance des bacilles était plutôt activée et que seules des doses élevées de rayons inhibaient le développement ou abaissaient la virulence du bacille tuberculeux.

En clinique, les rayons X sont utilisés quotidiennement pour le traitement de certaines tuberculoses locales, en particulier les tuberculoses ganglionnaires. On sait combien les auteurs diffèrent d'avis sur l'efficacité de cette thérapeutique et que les cas rapportés d'aggravation et de généralisation méningés ne sont pas rares.

C'est dire l'intérêt pratique des recherches portant sur ce sujet.

La première étude systématique est due à A. DIMITZA et O. SCHURCH, dont nous rapportons ci-après les expériences. Ils utilisent deux souches pathogènes pour l'homme, éprouvées sur le cobaye, provenant d'abcès froids et cultivées sur les milieux à l'œuf de Lubenau. Il s'agissait de bacilles poussant d'une façon égale et florissante, dont la culture était visible au bout de 6 à 10 jours. Les cultures obtenues étaient contrôlées à la fois sur frottis et par inoculation à l'animal.

Ils irradient une émulsion de bacilles en bouillon, des aiguilles de radium avec filtre étant suspendues dans le bouillon et les repiquages effectués à des intervalles de temps réguliers. Les cultures sont positives, il n'y a donc aucun résultat.

Ils fixent autour de la paroi du tube contenant une émulsion de B. K. une couronne de 6 tubes de radium (6,66 mgr. radio-élément. Filtre 1/2 mm. Platine). Ils repiquent à des intervalles de 2 à 3 jours. Pendant 4 à

6 semaines, les bacilles ont montré, sur milieu à l'œuf, une croissance toujours régulière, bien qu'on eût employé des doses de rayons allant jusqu'à 5.000 mg/h.

Des milieux à l'œuf fraîchementensemencés sont irradiés de l'extérieur, les tubes de radium de 6,66 mgr. radio-élément filtrés par 1/2 mm. Pt., étant fixés régulièrement autour du tube à essai. Malgré une irradiation de 7 jours et des doses allant jusqu'à 8.600 mg/h les bacilles tuberculeux ont présenté sur tous les milieux neufs un développement abondant et régulier.

Des milieux à l'œuf de Lubenau dans de grands tubes sontensemencés avec une émulsion de bacilles tuberculeux et en même temps 2 aiguilles de radium sont implantées dans le milieu (1 mgr. radio-élément, 0,5 Pt.). Dans un certain nombre de tubes on enlève les aiguilles au bout de 6 à 12 jours ; dans d'autres on les laisse en place. Trois semaines environ après l'ensemencement et l'implantation des aiguilles, les bacilles donnent un ensemencement continu. Autour des aiguilles seulement on observe une zone dans laquelle aucun bacille ou quelques maigres colonies au plus se sont développées (action légère de β secondaires). Dans les tubes où les aiguilles de radium ont été enlevées au bout de 6 à 12 jours, on ne peut remarquer aucune limitation de la croissance aux endroits où se trouvaient ces aiguilles.

Dans les milieux à l'œuf fraîchementensemencés sont piquées plusieurs aiguilles de radium (4 mgr. radio-élément) situées environ à 1 cm. l'une de l'autre. On ne constate à la surface, entre les aiguilles, pour ainsi dire aucune croissance. Sur les bords du milieu, quelques bacilles seulement ont poussé au bout de 3 à 4 semaines.

Si l'on emploie, au lieu d'aiguilles de radium filtré, des tubes d'émanations non filtrées, l'action sur le développement des bacilles tuberculeux est beaucoup plus marquée. Dans une aire étendue autour des capillaires, la croissance

des bacilles est inhibée d'une façon plus ou moins intense suivant l'importance des capillaires.

Les essais effectués sur des animaux avec des cultures développées les ont tuberculisés et les auteurs n'ont pu mettre en évidence un affaiblissement de la virulence.

En résumé, ceux-ci établissent la radio-sensibilité des bacilles de Koch, l'action étant due uniquement aux rayons β . Mais ils ne donnent aucune précision sur les doses seuils, pas plus que sur les surfaces sensibles.

Les travaux les plus importants et les plus précis sur l'action des radiations ionisantes sur les bacilles de Koch sont dus à H.-R. OLIVIER et P. BONET-MAURY, qui ont étudié successivement l'action des rayons α du Polonium et des rayons α et β du Radon (γ étant négligeable, comme H.-R. OLIVIER l'a montré dans des expériences non publiées).

I. — ACTION DU POLONIUM.

L'action du Polonium est résumée dans les deux tableaux suivants, reproduits, d'après P. BONET-MAURY et H.-R. OLIVIER.

Bien que l'entraînement du Polonium soit moins important et moins régulier qu'avec le bacille d'Eberth, H.-R. OLIVIER et P. BONET-MAURY obtiennent cependant la non prolifération pour des doses de Polonium du même ordre de grandeur, plus régulièrement avec le bacille de Koch qu'avec le bacille d'Eberth, vraisemblablement à cause de la différence très grande des temps de génération, temps qui conditionnent le nombre de particules reçues pendant les premières divisions. Lorsque les doses sont insuffisantes relativement à la concentration bactérienne, un certain nombre de bacilles échappent et donnent des colonies de même type que la souche dont on est parti, sans aucune transformation morphologique et culturale.

Référence de l'expérience	Référence du tube	Poids de B. K. pesés frais par tube	Quantité d'H ₂ O par tube	Quantité de polonium en U. E. S.			Titre final en HCl	Prolifération sur Löwenstein après :							
				par tube		de PO entraîné par 1 mg. de B. K.		10 jours	20 jours	30 jours	40 jours	2 mois	3 mois	4 mois	5 mois
				introduit	entraîné										
K ₅ 8-7-37	P ₁	4	32	11	2,7	29	N : 30	0	0	180 colonies	0	0	180 c.	+	+
	P ₂	4	48	6	1,5	43	N : 28	0	0	2 col.	0	0	3 c.	+	+
	P ₃	4	16	?	—	—	N : 500	0	0	16 c.	+	+	23 c.	+	+
	T ₁	4	—	—	—	—	N : 300	0	+	+	+	+	+	+	+
	T ₂	4	—	—	—	—	—	0	+	+	+	+	+	+	+
K ₆ 23-7-37	P ₁	0,4	45	1	2,5	47	N : 56	0	0	0	0	0	0	0	0
	P ₂	1,9	45	3	1,6	20	N : 56	0	0	0	0	0	0	0	0
	P ₃	19	45	7	0,37	7	N : 56	0	0	0	0	0	0	0	0
	T ₁	0,2	—	—	—	—	N : 250	0	0	13 col.	+	+	1 c.	+	+
	L ₂	8	—	—	—	—	N : 250	0	+	+	+	+	+	+	+
K ₇ 17-9-37	P ₁	20	20	0 (?)	0	0 (?)	N : 1200	0	0	0	0	0	7 c.	+	+
	P ₂	80	80	25	0,3	30	N : 450	0	0	0	0	0	3 c.	+	+
	P ₃	20	30	7	0,35	23	N : 800	+	+	+	+	+	+	+	+
	T ₁	20	—	—	—	—	N : 400	+	+	+	+	+	+	+	+
	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+	+	+	+	+	+
2-8-37	T ₁	9	—	—	—	—	N : 11	0	0	+	+	+	+	+	+
	T ₂	90	4,5	—	—	—	N : 35	0	0	+	+	+	+	+	+

D'après P. BONET-MAURY et H.-R. OLIVIER.

En faisant varier relativement l'un à l'autre le poids des bacilles et la radio-activité, la fixation du seuil d'action du Polonium est déjà possible : au-dessous d'une unité électrostatique par milligramme de bacille de Koch, un grand nombre de bacilles échappent, d'autant plus nombreux que l'activité utilisée est plus faible, mais à partir d'une unité électrostatique par milligramme l'arrêt de la prolifération est généralement obtenu.

Cette méthode théoriquement intéressante n'a pas paru aux auteurs donner des résultats suffisamment réguliers pour la suppression de la virulence.

II. — ACTION DU RADON.

Détermination de la dose critique. — H. R. OLIVIER et P. BONET-MAURY définissent comme dose critique la dose de rayonnement, exprimée en microcuries détruits (μ cd) par centimètre cube de suspension de concentration donnée, qui supprime absolument toute virulence pour l'organisme d'essai, en l'occurrence un cobaye de grosseur moyenne (500 gr.). En pratique, ils ont d'abord déterminé les limites entre lesquelles doit se trouver cette dose critique en mesurant la dose seuil capable d'assurer régulièrement la suppression du pouvoir de prolifération sur milieu de Löwenstein. Cette première détermination de la dose critique par culture est donc entachée d'une erreur par défaut ; l'inoculation étant généralement considérée comme un test de virulence plus sensible que l'ensemencement.

Nous rapportons une expérience cruciale des deux auteurs précités pour la recherche de la dose efficace supprimant la prolifération sur Löwenstein.

L'irradiation est faite suivant leur méthode habituelle et pour chaque dose utilisée, exprimée en μ cd/cc, ils forment les dilutions successives au 1/10 de la suspension irradiée et ils ensemencent 5 tubes de Löwenstein avec chaque dilution

(1 cc. par ensemencement). Ils déterminent, au bout d'un mois, le nombre de colonies. Les résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Dilution	10 ⁰	10 ⁻¹	10 ⁻²	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻⁵	10 ⁻⁶	10 ⁻⁷
Poids, en mgr. de bacilles de Koch ensemencés	1	10 ⁻¹	10 ⁻²	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻⁵	10 ⁻⁶	10 ⁻⁷
<i>Dose en μ cd/cc.</i>	Innombrables	Innombrables	Innombrables	Innombrables				
0.....	Innombrables	Innombrables	Innombrables	Innombrables	40	3	0,3	
5.....	Innombrables	150						
6,4	25	3						
6,8	95	12						
8.....	3	0						
9.....	0	0						

La dose efficace est de 9 μ cd.

Suppression de la virulence pour le cobaye. — Pour chaque dose utilisée, les auteurs injectent 5 mgr. de bacilles de Koch irradiés dans la peau de la cuisse de deux cobayes et ils déterminent leur durée de survie. Voici une des expériences de H.-R. OLIVIER et P. BONET-MAURY, effectuée avec des suspensions aqueuses, chaque cobaye recevant 2 mgr. 5 de bacilles de Koch irradiés :

Dose en μ cd/cc.	Survie en jours	
0	133	
12	150	148
14	150	225
16	> 1 an	> 1 an
18	> 1 an	> 1 an
19	> 1 an	> 1 an
21	> 1 an	> 1 an

D'autres expériences poursuivies depuis deux ans avaient montré aux auteurs précités qu'à partir de 18 μ cd. la virulence était définitivement supprimée et toutes les expériences réalisées depuis cette publication ont confirmé ce résultat capital pour l'utilisation, en thérapeutique humaine, du bacille de Koch rendu avirulent par irradiation.

Que deviennent les bacilles de Koch ainsi irradiés ?

D'après les travaux de H.-R. OLIVIER et P. BONET-MAURY, ceux-ci peuvent se diviser en deux groupes :

1° Ceux qui ont échappé à l'action des radiations et conservent toutes leurs propriétés. Ils cultivent et tuberculisent le cobaye. H.-R. OLIVIER et P. BONET-MAURY n'ont jamais observé d'atténuation de virulence ni de modifications culturelles ni aucune mutation.

2° Ceux qui ont été lésés, ne prolifèrent plus et ont perdu toute virulence. Ils ne tuberculisent plus le cobaye, mais ils provoquent au point d'injection une réaction que nous étudierons ultérieurement.

Ici, on ne peut, comme pour le bacille d'Eberth, mettre en évidence la survie en observant la mobilité, aussi P. BONET-MAURY et H.-R. OLIVIER ont étudié la respiration des bacilles tuberculeux avirulents. Voici l'expérience qu'ils rapportent :

Une émulsion contenant 2 mgr. par centimètre cube de bacilles de Koch est divisée en 3 parties : l'une est réservée, l'autre irradiée à 20 μ cd. et la troisième tuée à l'autoclave. Avec 3 cc. de chacune de ces émulsions, additionnée de 5 % de glycérine tamponnée (pH 8,4) on garnit 2 fioles d'un respiromètre de Warburg. Récipients et réactifs sont stériles, la fiole étant séparée du manomètre par un tampon de coton stérile lâche, suivant une technique indiquée par M. RAPKINE.

Pendant toute la durée de l'expérience (4 jours), la respi-

ration des bacilles irradiés s'est maintenue au $1/6$ environ de celle des bacilles vivants, tandis que la suspension tuée ne montrait, comme c'était naturel, aucun échange gazeux. Une autre expérience avec des bacilles irradiés à $14 \mu\text{cd}$. a montré une persistance de la respiration (de $1/4$ des bacilles vivants) pendant 5 jours.

Interprétation. — Comme nous le montrent les résultats expérimentaux précédents, il est possible, à l'aide du radon dissout, de supprimer régulièrement *in vitro* la prolifération et *in vivo* la virulence, en conservant une partie au moins des échanges respiratoires.

Ces faits cadrent bien avec les observations de BRUYNOGHE et MUND, puis de WELSH, sur un certain nombre de germes mobiles soumis à l'action du radon. Incapables de se multiplier sur les milieux de culture habituels, ces germes irradiés restent cependant mobiles pendant plusieurs heures, comme ces auteurs l'ont eux-mêmes vérifié. Le *Bacterium Coli* irradié perd sa faculté de reproduction mais continue à se développer pour donner des formes géantes (LÉA, HAINES et COULSON).

Il paraît clair que l'on peut observer chez les bactéries le phénomène de la « mort différée » décrit chez les levures irradiées par HOLWECK et LACASSAGNE et correspondant à des anomalies abortives de la division, dues sans doute à des lésions irréparables de la chromatine. Comme chez les levures soumises à l'action du radon, on peut, en utilisant des quantités convenables de ce radio-élément, supprimer la prolifération sans tuer la cellule. La persistance de la respiration du bacille de Koch irradié, à des doses très supérieures à celles qui abolissent la prolifération sur Löwenstein et la virulence sur le cobaye, montre bien la persistance de la vie végétative d'une fraction importante des germes incapables de se multiplier et confirme

que l'action des radiations ionisantes est toute différente de celle des autres agents bactéricides.

Propriétés des bacilles de Koch irradiés. — H.-R. OLIVIER et P. BONET-MAURY ont essayé de vacciner le cobaye et ont obtenu une survie, à l'injection d'épreuve, double de celle des témoins, c'est-à-dire une virulence abaissée de moitié par la résistance conférée à l'animal (8 témoins : cent trente-trois jours $\pm$ trente jours et pour les 6 vaccins : deux cent cinquante jours $\pm$ quarante jours). La différence est statistiquement significative.

Chez les tuberculeux, des essais de Bactériothérapie leur permettent de conclure de la façon suivante :

Une chute thermique régulière, une amélioration de l'état général, une régression progressive des lésions, ont été observées dans la majorité des soixante cas de tuberculose humaine, osseuse, ganglionnaire, rénale et pulmonaire, mis en traitement. L'innocuité est complète, même dans les cas graves, le radio-vaccin ne donnant jamais de poussée évolutive.

Action du thorium X.

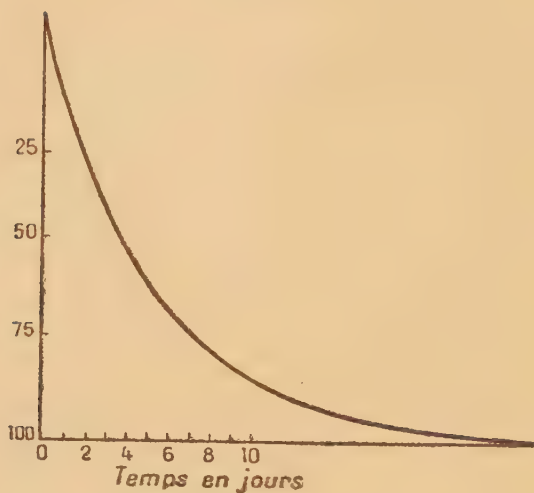
Sous la direction de notre maître, le Dr H.-R. OLIVIER, nous avons étudié l'action du Thorium X sur les bacilles de Koch.

Le Thorium X, dérivé du Radiothorium, produit directement le thoron qui donne naissance au dépôt actif. La désintégration rapide émet des Rayons α , β et γ .

La période de Thorium X est de 3,64 jours.

Le pourcentage de Thorium X transformé en fonction du temps est fourni par la courbe suivante, extraite du livre de M^{me} CURIE sur la Radioactivité.

COURBE.



Nombre d'atomes de ThX transformés par unité de temps
en pour cent du nombre initial.

Les chiffres utilisables pour le travail que nous nous
sommes proposé sont les suivants, en supprimant les déci-
males inutiles à la précision possible dans ces expériences :

Pourcentage de thorium X détruit	Temps
20	1 jour
37,5	2 jours
45	3 jours
53,5	4 jours
61	5 jours
68	6 jours
74	7 jours

LES TECHNIQUES.

1^o Les émulsions de bacilles de Koch sont faites d'après la
méthode de Hollande, modifiée par H.-R. OLIVIER.

Les bacilles de Koch sont pesés frais et projetés dans un ballon Pyrex à fond rond, contenant des billes de verre ; la petite masse bacillaire est dispersée à sec par une agitation rotatoire énergique de 10 minutes. Puis, on ajoute, en agitant longtemps, successivement et goutte à goutte, 0,5 d'une solution de déhydrocholate de soude stérile et 1 cc. de soude N/10, puis la quantité nécessaire pour obtenir une émulsion à 1 cgr. par centimètre cube de la solution suivante :

PO^4KH^2	3 gr. 63
$\text{PO}^4\text{Na}^2\text{H}$	14 gr. 30
NaCl	50 gr.
H^2O	q. s. p. 1.000 cc.

On obtient ainsi une émulsion très homogène et stable pendant des semaines et qui résiste à l'action flocculante des radiations ionisantes.

2° Les ampoules de Thorium X sont de 500 ou 1.000 μgr . On y ajoute les quantités nécessaires de l'émulsion de bacilles de Koch répondant selon les cas à 1/2 mgr., 1 mgr. ou 2 mgr.

3° Pendant toute la durée de l'irradiation les ampoules, scellées sans faire de pointe, sont agitées sur le plateau tournant à la vitesse de 40 tours minute.

4° Après irradiation convenable les bacilles sont centrifugés, lavés au sérum physiologique etensemencés sur Löwenstein ou inoculés au cobaye.

RÉSULTATS.

Les résultats de nos expériences sont résumés dans le tableau ci-dessous :

μ gr. détruits par mg. de B. K.	Ensemencement
40	3 tubes + + +
43	3 tubes + + 200 c. +
48	3 tubes + + 20 c. +
54	+
80	+
100	+ 8 c.
140	+ 6 c.
175	{ t_1 — 4 c. t_2 — 9 c.
200	{ t_2 — 8 c. t_3 — 3 c.
350	{ t_1 — 3 c. t_3 — 0
400	+ 1 c.
450	0
600	0

CONCLUSION.

La perte du pouvoir de prolifération paraît être obtenue avec une dose de 450 μ gr. détruit de Thorium X. Il ne nous a pas été possible, du fait des événements, de mesurer exactement la dose nécessaire pour abolir la virulence du bacille de Koch pour le cobaye.

CHAPITRE III

Action thérapeutique des bacilles de Koch irradiés.

1. — a) **Choix des malades.**
b) **Mode de traitement.**
c) **Réactions observées.**

2. — Discussion de la bactériothérapie dans la tuberculose.

- a) **Valeur du traitement bactériothérapique.**
b) **Indications et contre-indications de la bactériothérapie.**
-

Action thérapeutique des bacilles de Koch irradiés.

Lors de la découverte du bacille tuberculeux (1892) les splendides résultats de la vaccinothérapie et de sérothérapie dans les maladies infectieuses poussèrent les cliniciens à appliquer ces méthodes nouvelles à la tuberculose, soit avec le bacille soit avec le milieu de culture sur lequel il a poussé. Nombreux furent les médicaments proposés. Ils représentaient, soit toutes les toxines bacillaires, soit seulement les unes ou les autres. On a essayé en thérapeutique des tuberculines où prédominaient les toxines exo-bacillaires (Alt-Tuberkulin de Koch et plus récemment exotuberculine de Finzi), des tuberculines où prédominaient des toxines endo-bacillaires (tuberculines T. A., T. R., et T. O. de Koch) et des tuberculines qui contenaient les deux sortes de toxines (Neütuberkulin de Koch ou E. B. K., tubercu-

line de Béranecq). Certains expérimentateurs cherchèrent à modifier ces tuberculines, soit par des agents chimiques, soit par des moyens biologiques. D'autres extraits bacillaires furent aussi proposés, tels que l'allergine de JOUSSET et l'antigène méthylique de NÈGRE et BOQUET. Tous ces médicaments biologiques ne contiennent que des bacilles tués ou des fractions de germes.

Nous savons aujourd'hui que les tuberculines ne peuvent jouer aucun rôle dans les phénomènes d'immunité, elles sont incapables à déterminer l'apparition d'anti-corps dans le sérum des organismes sains dans lequel elles sont injectées. Elles sont tout au plus capables d'augmenter le taux des anti-corps existant dans les humeurs des sujets tuberculeux et de renforcer ainsi la résistance des malades.

L'émulsion de bacilles de Koch irradiés contient des bacilles vivants à l'état de mort « différée » et possédant encore une partie de leurs propriétés vitales. Elle a donc, par-là même, un pouvoir antigénique bien supérieur aux précédentes préparations. Bien que des échecs parfois tragiques discréditèrent les essais des médicaments biologiques dans la thérapeutique de la tuberculose, ceux-ci ont donné des résultats certains. Nous connaissons actuellement d'une façon précise ce que l'on peut espérer obtenir sur l'état général et sur le terrain tuberculeux par un traitement tuberculinique. En employant une émulsion de bacilles de Koch irradiés pour traiter différents cas de tuberculose nous avons espéré obtenir un résultat encore plus satisfaisant.

Nous nous sommes basés sur les travaux expérimentaux et cliniques de H. R. OLIVIER et P. BONET-MAURY et nous avons utilisé en thérapeutique humaine une émulsion de bacilles de Koch irradiés suivant leur technique à 18 et 20 μ cd. par mg. de bacilles pesés frais et préparés par eux-mêmes.

Cette préparation ne contient pas uniquement des germes

vivants, elle contient aussi un certain pourcentage de bacilles morts. N'est-ce pas à la présence de ceux-ci qu'il faut imputer certains accidents et certaines réactions tuberculiniques focales et générales que nous avons rencontrés lors de l'expérimentation de ce produit en thérapeutique humaine ?

Les malades ont été choisis dans le service du Professeur LECLERC, du D^r BLANCHE, du D^r MOREAU, à l'Hôpital de Dijon. Certains, les plus instructifs parmi les tuberculeux pulmonaires, nous ont été confiés par M. le D^r Jean-Marie SOTTY, qui a bien voulu nous aider de sa grande compétence et que nous tenons à remercier.

1^o CHOIX DES MALADES.

Les malades ont été choisis de façon à expérimenter l'innocuité du traitement déjà prouvée par H. R. OLIVIER et P. BONET-MAURY et établir les indications et contre-indications. On peut les grouper de la façon suivante :

1^o les tuberculeux graves, grabataires, en période de déchéance organique avancée ;

2^o les tuberculeux pulmonaires, traités ou non par colapsus, répondant aux caractéristiques suivantes :

a) état stationnaire ;

b) donnant l'impression clinique d'une aggravation probable ;

3^o les tuberculeux pleuro-pulmonaires ;

4^o les malades atteints de tuberculose des séreuses ;

5^o les tuberculeux osseux ;

6^o les tuberculeux ganglionnaires ;

7^o les tuberculeux à localisations multiples.

2^o MODE DE TRAITEMENT.

L'émulsion des bacilles irradiés est amenée au taux de 1/10 de mgr. par centimètre cube.

Deux modes d'inoculation ont été utilisés :

1^o des injections intra-dermiques de 1/20 de cc. ou 1/10 de cc. suivant la résistance du sujet ;

2^o des scarifications cutanées.

Ces méthodes ont été choisies par notre Maître H. R. OLIVIER dès 1936, bien avant les travaux de ROSENTHAL, de NÈGRE et BRETEY, sur l'utilisation de la voie transcutanée comme méthode de vaccination antituberculeuse par le B. C. G. Ces méthodes furent choisies par lui dès ses premiers essais de la vaccination de l'animal et de thérapeutique chez l'homme par application de cette loi biologique générale de l'atténuation des conséquences pathologiques de l'introduction dans l'organisme d'un germe morbide par une voie différente de la voie habituelle d'entrée. L'un des exemples les plus frappants en est la très ancienne pratique chinoise de la variolisation. A l'époque où les biologistes espéraient obtenir l'immunité par des injections de tuberculine, SAHLI de Berne (1908) s'était fait le défenseur de la voie intradermique comme procédé d'introduction de tuberculine dans l'organisme dans un but thérapeutique. Pour lui, les couches supérieures du derme joueraient le rôle le plus important dans la production des anti-corps. Cette méthode intradermique est restée employée en général par les médecins qui pratiquent la tuberculinothérapie (en Suisse et en Allemagne).

Dans ses cours de médecine expérimentale à l'école de Dijon sur l'immunité tuberculeuse, H. R. OLIVIER rapporte également qu'il a été amené à utiliser la voie transcutanée à la suite d'une observation de tuberculose accidentelle chez un enfant. Une piqûre d'insecte avait provoqué un

chancre local accompagné d'une adénopathie suppurée inguinale qui avait complètement guéri sans laisser de traces viscérales.

En dehors des inconvénients provoqués dans la vaccination par le B. C. G. par l'injection sous-cutanée, NÈGRE et BRETEY montrent que la vaccination transcutanée produit l'allergie avec une très grande régularité. Ils rappellent à cette occasion, illustrant ainsi la thèse de H. R. OLIVIER, la loi de MARFAN et les observations d'Etienne BURNET et de beaucoup d'autres auteurs sur le rôle de la peau dans l'immunité tuberculeuse.

3^o RÉACTIONS OBSERVÉES.

A) *Réactions générales.*

Dans la règle, les malades n'accusent aucun trouble fonctionnel, la température reste ce qu'elle était sans la petite poussée fébrile de quelques dixièmes de degré de la réaction générale tuberculinique.

Cependant, dans trois cas (Obs. XVII, XIV, XXXIII) des réactions générales ont été ressenties, plus ou moins importantes, allant du simple crochet thermique de quelques dixièmes de degré jusqu'à une élévation de deux degrés, avec troubles digestifs et cénesthésiques, rappelant la réaction générale tuberculinique.

B) *Réactions locales.*

Les réactions locales se présentent sous plusieurs aspects :

1^o *Forme érythémateuse* : au point d'injection on observe 24 heures après une tache érythémateuse dont les dimensions habituelles ne dépassent pas la surface d'une pièce de 50 centimes. Parfois nous l'avons vu atteindre les dimensions d'une pièce de 5 francs. Par contre, certaines se réduisent à une tache lenticulaire.

2° *Forme papulo-érythémateuse* : c'est la plus courante. Elle apparaît le lendemain de l'injection et évolue en une huitaine de jours. L'érythème disparaît pour laisser une induration qui persiste plus ou moins longtemps, va en se dégradant et conserve une teinte violacée.

3° *Forme papulo-érythémateuse nécrotique* : cette forme débute et évolue comme la précédente. Au bout de 8 jours environ, au centre de l'induration apparaît une nécrose ponctiforme qui donne issue à une gouttelette de séro-pus. La petite plaie se répare en une dizaine de jours, quelquefois plus, et laisse une cicatrice dépigmentée ponctiforme.

4° *Forme micro-papuleuse* : celle-ci consiste en de petites papules lenticulaires très érythémateuses, qui disparaissent assez rapidement et se produisent en général chez les malades en état de déchéance organique avancée.

L'évolution totale des réactions cutanées est généralement d'assez longue durée. La peau conserve une teinte cuivrée, qui disparaît lentement au bout d'un temps qui varie de 1 à 3 mois. L'induration évolue, lorsqu'elle existe, d'une façon parallèle.

Il faut noter en général l'absence d'adénopathie dans le territoire ganglionnaire répondant à la zone d'injection. Cependant chez certains sujets (Obs. n° XIX *bis*) l'adénopathie succède à chaque injection. La réaction ganglionnaire dure de 8 à 15 jours.

Une observation, assez fréquente et digne de remarque, est à noter ; parfois les premières injections ne donnent aucune réaction locale, puis l'une d'elle réagit, en même temps que les précédentes jusqu'alors silencieuses. On peut voir aussi des réactions locales anciennes déclenchées par une nouvelle injection.

C) *Réactions focales.*

Nous n'avons observé qu'une seule fois (Obs. n° XVII) une réaction focale très importante, comparable au phéno-

mène de Koch. Celle-ci était accompagnée d'une réaction générale de moindre intensité, la fièvre n'ayant jamais dépassé 38°3 le soir. Il s'agit d'une malade qui avait une cavité du lobe supérieur gauche de la grosseur d'une orange, entourée de petites spélonques de moindre volume en train de s'excaver. A la suite d'une injection il s'est produit un phénomène analogue au phénomène de Koch, les spélonques en voie d'excavation se sont vidées et ont conflué pour former une énorme cavité (fig. 7 et 8).

Discussion de la bactériothérapie dans la tuberculose.

La situation actuelle nous oblige à interrompre notre travail prématurément. Il y aurait eu intérêt à revoir les malades à plus longue distance ; à renouveler les traitements de façon à poser également les indications de cette reprise.

La guerre, qui a déjà interrompu les essais cliniques de H. R. OLIVIER et P. BONET-MAURY à Berck dans le service du Dr LAUZE et au sanatorium des instituteurs dans le service du Dr BERTHOLON, et dispersé les observations remontant à cette époque, nous force également nous-même à conclure plus tôt que nous le désirions.

Quoi qu'il en soit, profitant de l'expérience acquise dès 1939, nous pouvons extraire de nos observations des renseignements importants.

La valeur du traitement bactériothérapique ne peut être jugée sur des tests objectifs, mais bien plutôt sur des impressions cliniques, c'est pourquoi nous avons classé nos malades en catégories différentes :

1° Dans le premier groupe (tuberculeux graves, grabataires, en période de déchéance organique avancée) l'essai de bactériothérapie a prouvé son innocuité, les résultats ont été négatifs. L'évolution de la maladie, présumée inexo-

nable, n'a été influencée d'aucune façon par le traitement. L'état de déchéance des patients n'a pas été modifié ; l'organisme ayant perdu tout pouvoir de défense n'a pas été capable de réagir et n'a pas réagi aux sollicitations vaccinales (Obs. I, II, III, IV, V).

2° Dans le deuxième groupe, nous avons rangé les tuberculeux pulmonaires. Nous n'avons pas songé à remplacer par la bactériothérapie les traitements actifs de la tuberculose pulmonaire et en particulier le collapsus sous toutes ses formes, mais à instituer une thérapeutique adjuvante. Nous avons pu désintoxiquer les malades, améliorer leur état général et par conséquent influencer heureusement sur l'évolution de la maladie.

Une remarque s'impose. Nous n'avons pas obtenu, sauf chez les enfants, l'augmentation de poids signalée par H. R. OLIVIER et P. BONET-MAURY, et nous pensons en trouver la cause dans les restrictions alimentaires de l'époque actuelle. En état de santé normal la plupart des sujets maigrissent, nous ne devons donc pas nous étonner de la difficulté à faire reprendre du poids à un malade. Ce qui démontre l'influence du régime c'est que lorsque les malades vivent dans une ferme ou dans un milieu commerçant où se pratique la coutume du troc, on peut noter d'importantes augmentations de poids.

Voici ce que nous avons pu observer chez les malades porteurs de lésions ouvertes traités par vaccin : l'expectoration est moins abondante et on a vu, dans un pneumothorax libre créé depuis 6 mois, des lésions du moignon encore évolutives se stabiliser après quelques injections (Obs. n° XV) et la bacilloscopie devenir négative.

En général, les tuberculeux pulmonaires traités accusent une certaine euphorie, une augmentation de l'appétit et une reprise de force.

Le poids s'est le plus souvent maintenu stationnaire, avec une tendance à l'augmentation (Obs. XVI, XV, XI).

Radiologiquement il n'a été constaté, après la première série de piqûres, généralement que peu de modifications. Nous avons signalé précédemment une aggravation importante dans un cas de très grosses lésions (Obs. n° XVII, fig. 7 et 8).

Nous avons vu aussi l'amélioration très nette que nous relatons dans l'observation n° XV. En général, l'aspect lésionnel est conservé et semble insensiblement évoluer, dans un sens scléreux, en particulier dans les lésions relativement jeunes, traitées ou non par collapsothérapie.

3° Chez les tuberculeux pleuro-pulmonaires, tant au point de vue général que local, nous avons vu des améliorations plus rapides et qui semblent plus durables que par une simple cure. Nous avons traité deux enfants et un adulte pour des réactions pleurales plus ou moins importantes, secondaires à une infiltration bacillaire pulmonaire plus ou moins accentuée. Chez l'un des enfants, la reprise de poids a été très notable (Obs. n° XX, 4 kgr.). Chez le second, l'augmentation de poids a été moins importante, mais continue à être régulière, bien que cet enfant n'ait pu encore être sorti de son milieu familial et qu'il soit indiscipliné.

Chez l'adulte, le poids est resté à peu près stationnaire. Mais chez tous nous avons constaté radiologiquement une disparition plus rapide de l'épanchement et des séquelles radiologiques que s'ils avaient été traités par la simple cure. Au bout de trois mois les séquelles sont réduites à des signes insignifiants comme par exemple un petit comblement du sinus. Aux rayons on a pu déceler, dès la troisième piqûre, une très notable amélioration (Obs. n° XXI, fig. 1-2).

4° Dans le quatrième groupe, nous avons rangé les tuberculoses des sércuses. Là nous avons constaté des résultats très intéressants, tant au point de vue général qu'au point de vue local.

Nous avons observé deux cas de tuberculose péritonéale. Dans l'un la guérison a été obtenue en un temps très court de 6 semaines, avec une augmentation de poids de 5 kgr., chez un enfant (Obs. XXIV).

Dans l'autre cas, l'état général très grave laissait craindre une évolution fatale. Le traitement a permis le retour en milieu familial, à l'étonnement général, au bout de 6 semaines (Obs. XXV).

5° Dans la plupart des cas de tuberculose osseuse le traitement bactériothérapique a été conjugué avec le traitement chirurgical.

Dans ces observations on peut dire que l'évolution a été normale et il est impossible de fixer ce qui revient à l'un ou à l'autre des deux traitements. Cependant, dans l'observation n° XXVI il semble que la guérison des fistules ait été accélérée et qu'il en est de même dans l'observation n° XXIX où, sur 5 fistules interminables durant depuis 6 mois, sans autre traitement que le vaccin, trois se sont taries dans l'espace de 6 semaines.

6° Les tuberculoses ganglionnaires guérissent habituellement spontanément. On ne peut donc, d'une façon absolue, affirmer que la bactériothérapie a guéri nos malades, mais ce que l'on peut noter c'est la rapidité avec laquelle les tumeurs régressent et les suppurations tarissent dès que le traitement est institué.

La guérison totale a été obtenue dans l'observation n° XXX en 6 semaines et dans l'observation n° XXXII dont la malade, deux mois après la fin du traitement accuse une reprise de poids de 5 kgr. Il faut insister ici qu'il s'agit d'une fille de commerçant, dont l'alimentation est meilleure que celle des autres malades, surtout hospitalisés.

Pour les malades cités dans les observations n°s XXXI et XXXIII, il persiste encore une tuméfaction réduite, que nous espérons réduire totalement après une deuxième série d'injections.

Ces résultats rejoignent ceux qui ont été obtenus à Berck dans le service du Dr LAUZE sur des adénopathies rebelles.

7° Dans deux cas de tuberculose à localisations multiples nous avons été surpris de voir des sujets en état de déchéance organique grave, avec des localisations suppurées tuberculeuses multiples : osseuses, rénales, épидидymaires, pour l'un de nos malades, osseuses et pulmonaires pour l'autre, dont l'évolution semblait devoir être inexorable, résister grâce au vaccin et même s'améliorer très lentement mais d'une façon continue.

Nos observations nous permettent-elles de poser les indications et contre-indications de la bactériothérapie de la tuberculose par germes irradiés ?

Nous pouvons conclure à l'innocuité du traitement, cependant il est inutile de l'instituer dans les tuberculoses pulmonaires graves au stade ultime de leur évolution quand l'organisme est incapable de réagir.

Le vaccin nous a rendu surtout service dans les tuberculoses pleuro-pulmonaires récentes, dans les tuberculoses ganglionnaires et dans les tuberculoses péritonéales. Mais dans les tuberculoses pulmonaires, s'il ne saurait être question de le substituer aux traitements actifs tels que la colapsothérapie sous toutes ses formes, il nous paraît néanmoins, en agissant d'une façon favorable sur l'état général et en fortifiant le terrain, devoir être considéré comme une excellente médication adjuvante.

CHAPITRE IV

Observations.

- 1° Tuberculeux graves, grabataires, en période de déchéance organique avancée.
 - 2° Tuberculeux pulmonaires traités ou non par pneumothorax.
 - 3° Tuberculeux pleuro-pulmonaires.
 - 4° Malades atteints de tuberculose des séreuses.
 - 5° Tuberculeux osseux.
 - 6° Tuberculeux ganglionnaires.
 - 7° Tuberculeux à localisations multiples.
-

1° Tuberculeux graves, grabataires, en période de déchéance organique avancée.

Obs. I (Docteur BLANCHE).

Ph... Lucien, 40 ans, a des antécédents tuberculeux importants. Il entre en février 1941, à l'hôpital avec une tuberculose ulcéro-fibreuse bilatérale subfébrile à forme hémoptoïque, traitée par pneumothorax droit en juillet 1941.

L'état du malade reste toujours déficient, celui-ci est maigre et intoxiqué et présente une toux émétisante. Son expectoration est abondante, il a des sueurs nocturnes, sa température est en plateau à 39°. On tente la bactériothérapie.

Durée du traitement : 10 mars au 8 mai 1942.

Nombre d'injections : 10.

Dose : 1/10 cc.

Réactions locales : papules érythémateuses.

Réactions générales : le vaccin semble avoir intéressé la température qui a été nettement moins élevée. Mais cette amélioration n'est que transitoire et le malade décède le ...

Obs. II (Docteur BLANCHE).

M. M..., 26 ans, est traité sans succès par un pneumothorax bilatéral pour une tuberculose ulcéro-caséuse bilatérale très étendue, fébrile, avec spélonques multiples. En outre, il présente des signes de tuberculose intestinale.

Durée du traitement : 10 mars au 8 mai 1942.

Nombre d'injections : 10.

Dose : 1/10 cc.

Réactions locales : très petites papules.

Réactions générales : nulles.

Le traitement n'a influé en rien la marche de la maladie qui s'aggrave progressivement.

Résultat nul.

Obs. III (Docteur BLANCHE).

Germaine R..., 33 ans, a eu une pleurésie gauche en 1938.

En 1939, une poussée évolutive droite est traitée par 2 cures climatiques à *Hauteville* dont elle obtient une amélioration satisfaisante. Cependant, à plusieurs reprises, elle fait de nouvelles poussées évolutives.

Elle entre à l'hôpital en février 1942 avec un très mauvais état général, présentant une tuberculose ulcéro-caséuse très étendue bilatérale, qu'on tente de traiter par pneumothorax bilatéral. Ceux-ci se révèlent inefficaces.

Devant l'état grave, le facies intoxiqué de la malade et sa température, on tente la bactériothérapie.

Durée du traitement : 10 mars au 18 mai 1942.

Nombre d'injections : 10.

Dose : 1/10 cc.

Réactions locales : très légères, petites papules érythémateuses

Réactions générales : nulles.

Evolution : Après un début d'amélioration caractérisé par une diminution de l'expectoration, l'évolution de la maladie n'est pas modifiée, elle se fait vers une aggravation progressive et fatale.

Obs. IV (Docteur BLANCHE).

M. Tr..., 69 ans, tuberculose ulcéro-fibreuse bilatérale à évolution torpide.

Durée du traitement : 9 mars au 8 mai 1942.

Nombre d'injections : 10.

Dose : 1/10 cc.

Réactions locales : petites papules.

Réactions générales : nulles.

Evolution : l'état stationnaire n'a pas été influencé par la bactériothérapie.

Obs. V (Docteur BLANCHE).

M..., 60 ans, tuberculose pulmonaire bilatérale ulcéro-caséuse étendue, fébrile, compliquée d'entérite tuberculeuse.

L'examen radiologique révèle des taches et des marbrures nombreuses confluentes, occupant toute l'étendue des deux champs pulmonaires. La température a de grandes oscillations. Le facies est infecté. L'amaigrissement est important. L'état est grave.

Durée du traitement : 10 mars au 17 avril 1942.

Nombre d'injections : 7 piqûres de 1/10 cc.

Réactions locales : papules érythémateuses.

Réactions générales : nulles.

Evolution : Le traitement n'a eu aucune influence sur l'évolution fatale de la maladie. Décès en mai 1942.

**2° Tuberculeux pulmonaires
traités ou non par pneumothorax.**

Obs. VI (Docteur BLANCHE).

Bl. G..., 15 ans, qui a présenté une sacrocoxalgie en novembre 1941, entre en 1942, dans le service des voies respiratoires avec une

tuberculose bilatérale à évolution rapide, secondaire à une pleurésie droite.

L'examen radiologique révèle des taches en certains points confluentes, disséminées également dans les deux champs pulmonaires, avec une séquelle pleurale droite.

Un pneumothorax gauche a été pratiqué avec succès peu après son entrée à l'hôpital. La perte de poids est progressive.

La bactériothérapie est instituée au début de mars, dans l'espoir d'arrêter l'évolution.

Durée du traitement : 10 mars au 8 mai 1942.

Nombre d'injections : 10.

Dose : 1/10 cc.

Réactions locales : papules érythémateuses.

Réactions générales : nulles.

Evolution : La température s'est abaissée, le poids est passé de 37 kgr. à 40 kgr. au début du traitement, puis à 38 kgr., pour redescendre trois mois après la fin du traitement à 35 kgr. Mais cette évolution est contemporaine d'une forte poussée liquidienne du côté gauche.

Il semble que le traitement a stabilisé la malade et permis l'institution en juin 1942 d'un pneumothorax double qui, malgré un collapsus incomplet, donne un résultat inespéré.

Obs. VII (Docteur BLANCHE).

T..., 35 ans, a eu une pleurésie à 16 ans. Il fait une hémoptysie en mai 1941. A l'examen, il présente une tuberculose fébrile bilatérale ulcéro-caséreuse étendue à droite avec des infiltrations de tout le champ pulmonaire gauche. Il est traité par un pneumothorax droit le 21 juin 1941. Ce pneumothorax est inefficace et la spéléonque reste béante, retenue par une adhérence. Peu après la création du pneumothorax une crise de liquide importante se produit qui nécessite plusieurs ponctions et le malade devient porteur d'un pyo-pneumothorax chronique. Son état général est très mauvais, il est maigre, sans appétit. Il a des troubles digestifs, une température oscillant autour de 38°. Sa bacilloscopie est positive.

Dans l'espoir de restaurer l'état général on tente la bactériothérapie.

Durée du traitement : 10 mars au 24 mai 1942.

Nombre d'injections : 13.

Dose : 1/10 cc.

Réactions locales : grosses réactions locales papulo-érythéma-teuses nécrotiques constantes.

Réactions générales : nulles.

A la fin du traitement on constate une amélioration de l'état général, l'appétit est très augmenté, la ration de l'hôpital est insuffisante, cependant le poids passe de 62 à 65 kgr. La température se fixe à 37°, l'expectoration a sensiblement diminué.

Obs. VIII (Docteur BLANCHE).

M. R..., 22 ans, pachypleurite droite avec lésions parenchyma-teuses se traduisant par une bacilloscopie positive.

L'état général est médiocre, la température élevée, l'appétit diminué. Poids : 55 kgr. 200.

La simple cure restant sans résultat, la température élevée et le poids continuant à baisser, on tente le vaccin.

Durée du traitement : 10 mars au 30 mars 1942. Le malade ren-trant au sanatorium le traitement est arrêté précocement.

Nombre d'injections : 4.

Dose : 1/10 cc.

Réactions locales : petites papules.

Réactions générales : nulles.

Pendant le traitement, la température baisse et se régularise à 36°5 le matin et 37°5 le soir. L'état général devient meilleur. Le poids passe de 55 kgr. 200 à 59 kgr. le 15 avril.

Il semble donc que le traitement ait apporté une amélioration, mais nous avons complètement perdu ce malade de vue. Deux mois plus tard celui-ci est décédé, mais nous n'avons eu aucune précision à ce sujet et la bactériothérapie ne peut être incriminée dans cette évolution malheureuse.

Obs. IX (Docteur BLANCHE).

Ch. B..., 18 ans. Le début de la maladie remonte à un an avant l'examen. Celui-ci, pratiqué en janvier 1942, montre une tuberculose fébrile bilatérale, ulcéro-caséreuse gauche, surtout développée à la partie moyenne de la région parahilaire, avec une légère infiltration à droite.

Cette malade a présenté aussi une arthrite bacillaire du genou gauche plâtré.

Un pneumothorax gauche est créé en février 1942. La température reste oscillante malgré le pneumothorax qui est bridé en plusieurs endroits et peu efficace. C'est pourquoi on tente la bactériothérapie.

Durée du traitement : 10 mars au 24 avril 1942.

Nombre d'injections : 8.

Dose : 1/10 cc.

Réactions locales : papulo-érythémateuses.

Réactions générales : nulles.

Le traitement est interrompu par le départ en sanatorium.

Résultats : La température s'est régularisée, l'état s'est amélioré, le poids passe de 46 kgr. à 52 kgr. 800.

Malgré les brides importantes il y a un nettoyage radiologique satisfaisant du poumon gauche. Le poumon droit est devenu normal. L'expectoration est tarie, le genou est guéri.

Obs. X (Docteur Jean-Marie SOTTY).

M. Bl... a présenté une importante infiltration tuberculeuse des lobes supérieur et moyen droits, accompagnée d'une forte fièvre en avril 1942. Un pneumothorax lui a été créé en mai, mais celui-ci, très incomplet, n'a donné qu'un résultat partiel. Une très importante symphyse du sommet persiste cependant avec de nombreuses ulcérations.

Le vaccin nous a semblé indiqué pour restaurer l'état général de ce malade, longiligne et très maigre.

Durée du traitement : 1^{er} juin au 3 août 1942 (62 jours).

Nombre d'injections : 10.

Dose : les premières 1/10 de cc., les 7^e, 8^e et 9^e : 1/20 de cc.

Les réactions locales ont eu une intensité variable, tantôt elles se sont traduites par de simples petites papules érythémateuses, tantôt par de simples taches d'érythème.

Le malade, qui pesait 51 kgr. 200 au début du traitement, pesait à la fin 53 kgr. 100, donc un gain de 1 kgr. 900 en 2 mois, malgré une crise de liquide accompagnée d'un état subfébrile.

Depuis le commencement du traitement l'appétit a été excellent.

Cependant, 1 mois après la cessation du traitement, nous avons eu l'occasion de revoir ce malade, il était revenu sensiblement au poids de début, mais il avait fait un épisode fébrile assez important, consécutif à une insufflation. La température était redevenue normale et l'appétit bon.

Bon résultat immédiat.

Obs. XI (Docteur Jean-Marie SOTTY).

M^{me} Ch..., tuberculose ulcérée subfébrile du lobe supérieur droit avec excavation sous-corticale dans la région sous-claviculaire. Un pneumothorax est créé le 31 mars 1941 et se poursuit sans incident avec une restauration lente, mais progressive de l'état général, mais ce pneumothorax est très incomplet, une partie du sommet est symphysée.

Durée du traitement : 1^{er} juin-18 août 1942 (78 jours).

Nombre d'injections : 10.

Dose : 1/10 de cc.

Les réactions locales ont été variées. Les premières injections n'ont donné lieu *in situ* qu'à des papules érythémateuses, certaines même une simple plaque d'érythème. La seconde injection a été suivie de quelques troubles digestifs. La 10^e injection a été suivie d'une réaction générale tuberculinique. La température est montée dès le premier soir, pour atteindre 39°8. En même temps, la malade présentait des phénomènes généraux d'intoxication. Cette réaction générale a été accompagnée de réactions cutanées curieuses : à 5 cm. au-dessous du lieu de l'injection la malade a présenté plu-

sieurs petites plaques rosées, confluentes, donnant lieu à de fortes démangeaisons. Ces réactions locales et générales ont disparu complètement au bout de 8 jours.

Bien que cette malade se soit soignée assez irrégulièrement pendant toute la durée du traitement son poids s'est maintenu, à quelques centaines de grammes près, elle avait même augmentée de 650 gr. sur son poids de début à la 10^e injection. Huit jours après cette dernière, elle avait perdu 2 kgr. 300, conséquence de la forte réaction générale qu'elle avait éprouvée.

Il faut cependant considérer ce résultat comme un bon résultat car, au point de vue pulmonaire, l'image ulcéreuse s'est complètement effacée.

Bon résultat.

Obs. XII (Docteur Jean-Marie SOTTY).

M^{me} Marie T..., 39 ans, après un long passé pulmonaire tuberculeux a été traitée pour une tuberculose évolutive bilatérale ulcéro-caséeuse, à prédominance gauche, par un pneumothorax extra-pleural gauche (mars 1939) qui s'est révélé efficace. Par la suite, les lésions droites s'étendant ont rendu nécessaire la création d'un pneumothorax intra-pleural (novembre). En décembre, de la même année, les bacilles ont disparu des expectorations et n'y réapparaissent qu'en mai 1942.

Cette malade, très indisciplinée, n'a fait aucune cure. Une nouvelle ulcération parahilaire gauche est apparue avec de la fièvre et une expectoration abondante et un amaigrissement très prononcé. Le repos complet est alors ordonné.

Le vaccin nous a semblé indiqué pour désintoxiquer cette malade et par là-même obtenir une reprise de poids et, tout en fortifiant le terrain, rétablir l'état général.

Durée du traitement : 30 mai au 20 août 1942 (80 jours).

Nombre d'injections : 10.

Dose : 1/10 cc.

Réactions : Les injections, pratiquées à peu près régulièrement, n'ont donné que de simples réactions cutanées papulo-érythéma-teuses, sans aucune réaction générale.

Le poids de la malade, qui était de 45 kgr. au début du traite-

ment, est monté à 47 kgr. avant la neuvième piqûre, pour retomber légèrement par la suite.

Cette malade a vu diminuer progressivement son expectoration, son appétit renaître, bref nous avons obtenu, grâce au vaccin associé à la cure, un résultat satisfaisant sur l'état général.

Bon résultat.

Obs. XIII (Docteur Jean-Marie SOTTY).

M^{lle} Simone P..., est traitée au sanatorium Mangini en 1935-36 pour une tuberculose afébrile gauche ulcéreuse. Un pneumothorax est institué, mais est longtemps incomplet. Elle fait un nouveau séjour au même sanatorium de mai 1939 à décembre 1939. A son entrée, son pneumothorax gauche est entretenu et efficace (la disparition de la caverne a été vérifiée par la tomographie), mais elle présente une spelonca magna du lobe supérieur droit, avec une expectoration peu importante et bacillifère. Sa température est normale. Le pneumothorax droit est impossible. Le 12 août 1939, un drainage de Monaldi est pratiqué sans incident opératoire. Rapidement la cavité diminue et en décembre elle est réduite à une fente ovalaire, ce qui permet à la malade de rentrer dans sa famille.

En automne 1940, au cours d'une grippe, sa caverne se rouvre à nouveau. Sa température est élevée, elle expectore abondamment et sa fistule de drainage laisse passage à du pus. Les examens, tant d'expectorations que de ce pus, ne révèlent que des microbes banaux. Après un traitement par les sulfamides tout rentre dans l'ordre. Son état général, excellent à son retour de sanatorium, devient peu à peu sensiblement moins bon.

Le vaccin est commencé le 22 juin 1942 pour tenter une restauration de l'état général et stimuler l'appétit car la malade a considérablement maigri depuis son départ de sanatorium (10 kgr.) et vient de perdre 4 kgr. en deux mois. Cependant, son état pulmonaire est conservé. Son pneumothorax gauche s'est symphysé et son expectoration est très rare et non bacillifère.

Durée du traitement : 22 juin au 28 août 1942 (66 jours).

Nombre d'injections : 10.

Dosé : 1/10 cc.

Réactions : chaque injection donne en général une grosse papule

entourée d'un cerne d'érythème d'environ 1 cm. qui disparaît au bout de 48 heures. La malade a même présenté, à la septième injection, une réaction locale très forte. Elle s'est trouvée bien du traitement, a repris 1 kgr. (son poids est passé de 49 kgr. 500 à 50 kgr. 500. Elle a une impression de bien être et une reprise très nette de l'appétit.

Bon résultat.

Obs. XIV (Docteur Jean-Marie SORRY).

Roger P..., 34 ans, a été soigné au sanatorium de Mardor en 1937-1938 pour une tuberculose ulcéro-caséuse droite subfébrile par un pneumothorax assez tardivement efficace. Il reprend son travail en février 1939. Six mois après, il creuse insidieusement du côté gauche une petite caverne apicale (B. K. +). D'août 1939 à juillet 1940, il fait un nouveau séjour en sanatorium où, à la suite d'une cure décline, l'image radiologique disparaît peu à peu. En septembre 1940, sans changement notable de l'état général, une petite caverne gauche, de la grosseur d'une pièce de 50 centimes, médiane, dans la région scissurale, apparaît (B. K. +). Un pneumothorax gauche est créé fin octobre 1940 qui se révèle efficace en décembre.

Au moment où nous tentons le vaccin, 30 mai 1942, il s'agit d'un malade dont la bacilloscopie est toujours négative, mais qui cependant donne l'impression clinique d'une grande fragilité. Ses deux pneumothorax sont entretenus régulièrement. Cependant, à gauche l'infiltration semble persister diffuse. A droite, au contraire, le poumon est clair et ne présente qu'une sclérose assez accentuée dans la région scissurale. Il est à remarquer qu'à chaque insufflation droite le malade fait une réaction pleurale avec une température à 38°5 qui dure environ 24 heures.

Nous tentons le vaccin, espérant obtenir une restauration de l'état général qui, sans être mauvais, semble toujours fragile, ainsi qu'une consolidation du terrain tuberculeux.

Durée du traitement : 30 mai au 17 août 1942 (77 jours).

Nombre d'injections : 10.

Dosé : 1/10 cc.

Les injections de vaccin sont pratiquées intradermiques, à la

dose de 1/10 de cc., à peu près régulièrement tous les 8 ou 10 jours.

Réactions : Une légère réaction *générale* a été ressentie par le malade après la première injection. Sa température s'est élevée de quelques dixièmes et est restée subfébrile pendant deux jours.

Les réactions *locales* ont toujours été identiques et ont consisté en une papule érythémateuse plus ou moins importante.

Résultat : En trois mois le malade a pris environ 1 kgr. en même temps que son expectoration, ne contenant toujours pas de B. K., diminuait de quantité et que son appétit augmentait.

Radiologiquement on avait l'impression que le processus scléreux était plus nettement accusé à gauche après qu'avant le traitement. En tout cas, les réactions pleurales consécutives aux insufflations semblent très nettement, sinon avoir complètement disparu, du moins avoir diminué d'intensité.

Bon résultat.

Cbs. XV (Docteur Jean-Marie SORRY).

Mlle Simone L..., 20 ans, a de gros antécédents tuberculeux héréditaires. En décembre 1941, elle présente une lobite supérieure droite excavée, subfébrile, avec une bacilloscopie positive, pour laquelle un pneumothorax est créé. En mai 1942, bien que le pneumothorax ne semble pas bridé, il n'est pas efficace, on aperçoit dans le moignon du lobe supérieur de petites ulcérations qui continuent à évoluer. L'état général est conservé et la température, devenue plus régulière, est toujours légèrement subfébrile.

Durée du traitement : 1^{er} juin au 3 août 1942 (62 jours).

Nombre d'injections : 10.

Dose : 1/10 cc.

Les réactions locales sont assez variables, les plus grosses ont lieu après la 4^e injection et la 5^e injection.

Le poids est resté stationnaire, augmentant ou diminuant de 5 ou 600 grammes chaque semaine. La malade a dit s'être sentie plus forte dès le début du traitement, avoir recouvré un excellent appétit. Revue un mois après la dernière injection, la malade pèse toujours le même poids, mais est dans un excellent état.

A la fin du traitement la malade n'expectore plus, son collapsus

semble complètement efficace, en tous cas une considérable amélioration radiologique a eu lieu.

Très bon résultat.

Obs. XVI (Docteur H. R. OLIVIER).

M. D... tuberculose fibrocaséuse bilatérale vue en janvier 1942, pour une aggravation de l'état antérieur caractérisée par la reprise depuis 3 mois de la toux, de l'expectoration et par un amaigrissement.

Poids : 54 kgr. 800.

Radiographie : taches sombres irrégulières disséminées dans la moitié supérieure des deux champs pulmonaires, plus accentuées que dans une radiographie exécutée en juin 1941.

Devant cette aggravation on tente la bactériothérapie.

Dose : scarifications cutanées.

Nombre : 12.

Résultats : disparition totale de la toux et de l'amaigrissement.

Reprise de poids à 57 kgr. 300.

Obs. XVII (Docteur Jean-Marie SOTTY).

M^{me} Marguerite V..., née B..., 35 ans, a présenté en août 1929 une tuberculose pulmonaire droite sous-claviculaire ulcérée. Traitée au sanatorium de la Robertsau par un pneumothorax qui n'a été rendu efficace que par une section d'adhérences 18 mois après.

En août 1933, l'état de la malade étant excellent on laisse symphiser le pneumothorax.

En 1939, elle fait une poussée évolutive de l'autre côté (B. K. +), part au Sanatorium de la Montagne à Corneilles-en-Parisis au mois d'août 1941. Elle y perd régulièrement du poids.

En février 1942 nous l'examinons à son retour. Elle ne pèse plus que 42 kgr. 900. Son état général est déficient. L'examen radiologique montre une importante sclérose sous-claviculaire et parahilaire droite et à gauche, en arrière, une caverne de la grosseur d'une mandarine, entourée d'autres plus petites. En général, elle n'a pas de fièvre. Quelque temps après son retour elle fait un petit

épanchement pleural gauche avec une poussée de température à 38°, 38°5 le soir pendant une quinzaine de jours. C'est une malade maigre, dont l'état est fragile, pour laquelle on pense à une thoracoplastie, c'est ce qui nous pousse à chercher avec le vaccin une restauration de l'état général et une consolidation du terrain.

La première injection de 1/10 cc. intradermique est faite le 30 mai. Elle pèse alors : 40 kgr. 900.

Une 2^e, 3^e, 4^e, 5^e injections sont pratiquées, une fois par semaine, et chaque fois il se produit une importante réaction locale avec une papule et même après la 3^e injection la réaction papuleuse a été accompagnée d'un gros cerne d'érythème de 2 cm. En même temps il y a eu réactivation de la piqûre précédente. La fièvre peu à peu a monté et se maintient le soir aux environs de 37°8, 38°3. Après la 5^e injection, la réaction cutanée a été aussi importante que la 3^e et toutes les réactions locales précédentes se sont réactivées. En même temps qu'elle présentait des réactions locales, la malade se plaignait de souffrir de maux de tête et d'un état nauséux qui suivait l'injection dans les 24 heures. La température, qui était très irrégulière avant de commencer le traitement, mais qui cependant ne dépassait pas 37°6 le soir, est montée à 38°3.

Un examen radiologique pratiqué le 27 juin nous a montré que la grosse caverne du lobe supérieur gauche, accompagnée d'un système caverneux composé de 3 ou 4 spélonques, ne formait plus qu'une énorme cavité. Nous sommes portés à croire qu'il s'agit là d'un phénomène de Koch.

Le traitement a été laissé à la 5^e injection, mais la malade continue à avoir de la fièvre. Cependant, il est à considérer qu'au cours du traitement cette malade n'a pas perdu de poids et a même repris quelques centaines de grammes. (Fig. 7 et 8).

Obs. XVIII (Docteur Jean-Marie SOTTY).

M. Gabriel B..., 20 ans, marin, présente en août 1942 une tuberculose pulmonaire droite excavée. Il est traité par un pneumothorax partiel, avec adhérence apicale de la largeur de deux doigts dans laquelle semble exister encore une ulcération. Il a un important épanchement liquidien qui a nécessité plusieurs ponctions.

A gauche, il a présenté récemment un épanchement pleural assez important, secondaire à une infiltration parenchymateuse du sommet, légère et diffuse. L'état général de ce malade est très médiocre. Son poids est descendu en 15 jours de 2 kgr.

Le vaccin semble indiqué pour le désintoxiquer et restaurer son état général.

Durée du traitement : 3 août au 28 septembre 1942.

Nombre d'injections : 10.

Dose : 1/10 cc.

Les réactions locales ont consisté d'abord en simples petites réactions érythémateuses, puis en petites papules qui ont augmenté de volume à chaque injection.

Au cours du traitement, une ponction de 2 litres de liquide louche a été nécessaire, qui a été suivie d'une perte de poids. A la fin du traitement, celui-ci est de nouveau en hausse et un peu plus élevé qu'au début du traitement. Le malade, qui était sub-fébrile, n'a plus présenté de fièvre à partir de la 5^e injection. Sa température est actuellement très régulière.

Bon résultat.

Obs. XIX (Docteur OLIVIER).

M. Bou... présente en janvier 1942 une élévation thermique à 40°, une toux discrète et une altération de l'état général.

Dès le début, on note des signes d'infiltration du sommet gauche, étendue, avec des râles, puis de la toux.

Une radiographie faite le 5 janvier 1942 montre une infiltration du lobe supérieur gauche avec une caverne centrale. A droite, on note un infiltrat plus discret de la moitié supérieure du champ pulmonaire. Le 14 janvier 1942, une pleurésie se déclare à droite avec un épanchement abondant. Devant cette infection massive et la gravité de l'état général, on décide de traiter le malade, par la crysalbine et le vaccin.

Nombre d'injections : 6.

Dose : 1/10 cc.

A partir du début de février la température tombe pour être normale le 15 février 1942. L'état général s'améliore, le poids

remonte. On cesse le traitement vaccinal pour laisser le malade partir à la campagne.

Revu le 1^{er} octobre 1942. Le malade a un excellent état général, ne tousse plus. La radiographie montre un nettoyage des champs pulmonaires satisfaisant. Les infiltrations se sont sclérosées, la caverne a disparu.

Bon résultat.

Obs. XIX bis (Docteur Jean-Marie SOTTY).

M. Raf... a présenté en novembre 1940, une tuberculose pulmonaire gauche subfébrile excavée pour laquelle il a été traité par un pneumothorax rendu efficace par une section de brides en décembre de la même année. L'état général de ce malade semblant fléchir au mois d'août 1942, nous tentons le vaccin.

Durée du traitement : en cours.

Nombre d'injections : 4.

Dose : 1/10 cc.

Nous relatons cette observation bien que le traitement ne soit pas achevé parce que ce malade a présenté des réactions locales et générales inhabituelles. Au lieu de la piqure, se formait une papule, la première fois entourée d'un cerne érythémateux de la grosseur d'une pièce de 5 francs. Les réactions locales allaient en diminuant un peu, mais elles s'accompagnaient d'un gros gonflement des ganglions douloureux pendant quatre ou cinq jours. Chaque réaction locale est accompagnée d'une petite ascension de 2/10 de degré qui disparaît le surlendemain. Il est à noter que le malade a pris environ 1.500 grammes depuis le début de son traitement.

3° Tuberculeux pleuro-pulmonaires.

Obs. XX (Docteur Jean-Marie SOTTY).

Michel H..., 10 ans, à Gevrey Chambertin, après un contact avec un voisin tuberculeux présente en mai 1942 une température à 40° pendant quelques jours, qui descend peu à peu et ne redevient normale qu'au bout de 15 jours. En même temps il a maigri de

3 kgr. et sa cuti-réaction est très fortement positive. A l'examen, il présente une adénopathie tuberculeuse bilatérale avec une réaction pleurale gauche assez accentuée.

Durée du traitement : 7 juin au 11 août 1942 (64 jours).

Nombre d'injections : 9.

Dose : 1/20 cc.

Les injections sont pratiquées intradermiques tous les 8 jours sans donner d'autre réaction qu'une réaction locale papulo-érythémateuse.

Son poids, qui était de 32 kgr. 500 au début du traitement, est passé à 36 kgr. 400 au milieu de juillet, mais la reprise d'une certaine activité lui a fait perdre, dans le mois suivant, environ 1 kgr. Radiologiquement la grosse réaction ganglio-hilaire bilatérale a disparu, les ganglions se sont calcifiés et il ne reste plus de la réaction pleurale qu'un léger comblement du cul-de-sac pleural gauche. En résumé, c'est un très beau résultat. (Fig. 3 et 4).

Obs. XXI (Docteur Jean-Marie SOTTY).

M. Adrien C..., chauffeur-masseur, n'a pas de passé pathologique tuberculeux, mais a été en contact avec sa sœur qui s'est soignée en sanatorium. En avril 1942 il maigrit et présente un point de côté gauche très douloureux accompagné d'une température subfébrile. L'examen clinique et radiologique révèle un sommet gauche suspect et un petit épanchement pleural du même côté. L'examen de ses crachats est négatif.

Durée du traitement : 1^{er} juin au 29 août (90 jours).

Nombre d'injections : 10.

Dose : 1/10 cc. en général ; la 7^e injection a été seulement de 1/20 cc. le malade ayant perdu du poids à la suite de la précédente. Les réactions cutanées ont été normales, au lieu de l'injection est apparue une papule érythémateuse plus ou moins importante. La réaction qui a suivi la troisième injection s'est accompagnée d'un large cerne érythémateux. Le poids a oscillé entre 66 et 67 kgr. A la 10^e injection, il avait augmenté de 900 gr.

Ce malade a accusé en même temps une reprise sensible de l'ap-

pétit et l'examen radiologique montre à peine à gauche un cul-de-sac collé avec un sommet éclairci.

Bon résultat. (Fig. 1, 2).

Obs. XXII (Docteur Jean-Marie SOTTY).

Maurice D..., 11 ans, a présenté au début de juillet 1942 une pleurésie inter-lobaire droite avec infiltration du lobe inférieur.

Durée du traitement : 20 juillet au 14 septembre 1942.

Nombre d'injections : 8.

Dose : 1/20 cc.

Réaction papulo-érythémateuse normale. Très beau nettoyage radiologique. Augmentation de poids de 1 kgr. 500. Poids au début : 26 kgr. 450. (Fig. 5 et 6).

Obs. XXIII (Docteur Jean-Marie SOTTY).

M. B..., a fait en 1933 une pleurésie droite, puis a présenté en mai 1938 une tuberculose pulmonaire gauche subfébrile excavée sous-claviculaire. Traité par un pneumothorax partiel, mais efficace ; il fait une cure sanatoriale à Mardor jusqu'en mars 1939. Par la suite, il reprend peu à peu ses occupations jusqu'en novembre 1939, date à laquelle il fait une crise de liquide peu abondante, avec un état légèrement fébrile. En mars 1940, une ponction exploratrice révèle la présence de bacilles dans son épanchement, des lavages de pièvre sont alors pratiqués. L'état général du malade n'est pas sensiblement touché, mais il fait de petites fistulisations de la paroi au point de ponction.

Après un traitement à l'Allergine, il peut reprendre son travail de bureau jusqu'en décembre 1941. Il fait une forte fièvre et son liquide pleural devient alors très purulent et abondant. De nouvelles fistules se forment, nécessitant une pleurotomie à minima le 28 décembre 1941. Depuis ce temps, l'état général du malade s'est un peu amélioré, sa température tend à devenir plus régulière, mais chaque jour l'écoulement de liquide varie entre 40 et 70 cc. Il a fait une hématurie en avril et a présenté quelques périodes d'une huitaine de jours de troubles digestifs.

Durée du traitement : 30 mai au 17 août 1942 (78 jours).

Nombre d'injections : 10.

Dose : 1/10 et 1/20 de cc.

Le malade a présenté des réactions cutanées papulo-érythéma-teuses normales sauf une très importante réaction à la 9^e injection ; celle-ci n'était que de 1/20 cc. D'ailleurs le poids du malade, qui était de 50 kgr. 900 au début du traitement, était redescendu à 48 kgr. 900 à la 5^e injection au début du mois de juillet, ce qui nous avait conduit à diminuer la dose de moitié. Il est vrai que cet amaigrissement pouvait être dû à des causes d'intoxication dues à une réinfection exogène par des microbes banaux de son liquide pleural. Cette intoxication cessa à la suite de lavages intra-pleu-raux aux sulfamides. Cependant il nous semble préférable de porter les doses injectées à 1/20 cc. Le poids remonte rapidement pour revenir, lors de la 8^e injection, à 50 kgr. 600. Le malade étant tou-jours fragile il nous a semblé préférable de n'injecter, lors des deux dernières séances, que 1/20 cc.

On pourrait penser que le mieux réel que nous avons pu consta-ter chez notre malade, tant au point de vue physique qu'au point de vue psychique, est dû aux seuls lavages intra-pleuraux sulfa-midés. Cependant, si le poids est le même au début qu'à la fin du traitement, l'impression clinique est très nettement différente, c'est actuellement un malade en état de subir une thoracoplastie d'indi-cation pleurale.

4^o Tuberculose des séreuses.

Obs. XXIV (Docteur MOREAU).

V. N..., 9 ans, est atteint d'une péritonite tuberculeuse à début appendiculaire. Tombé malade le 23 avril 1942 il est opéré le 28 mai 1942 par le Dr MOREAU qui observe la présence de liquide, un appendice volumineux, le cæcum recouvert de granulations et adhérent. Sa radiographie pulmonaire est normale. Sa cuti-réaction est très positive.

Durée du traitement : 10 juin au 6 septembre 1942.

Nombre d'injections : 8.

Dose : 1/20 cc.

Réactions locales : papules érythémateuses moyennes.

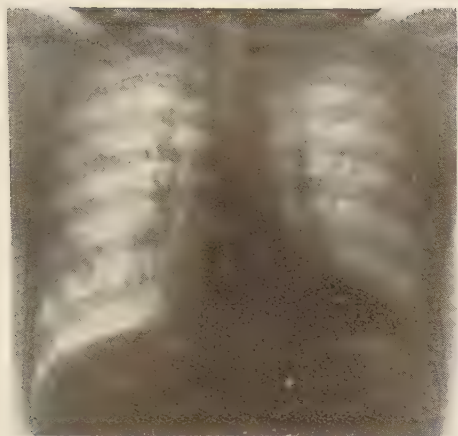


FIG. 1.

Obs. XXI. — 28 mai 1942.

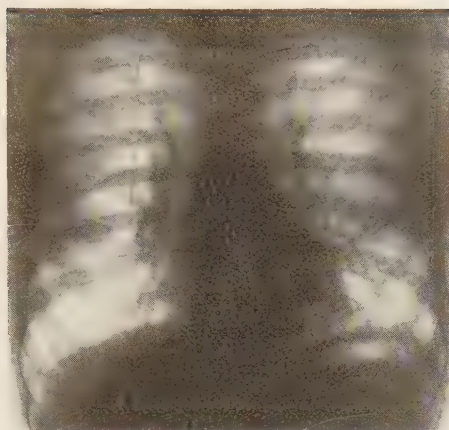


FIG. 2.

Obs. XXI. — 30 juillet 1942.

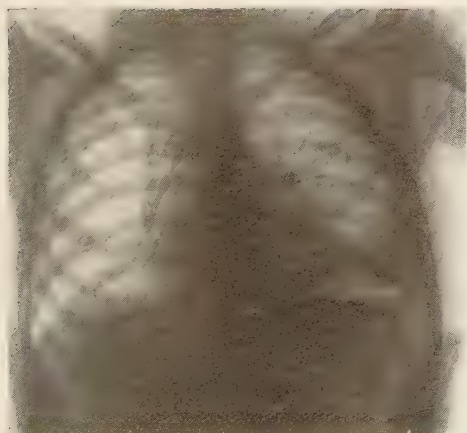


FIG. 3.

Obs. XX. — 1^{er} juin 1942.

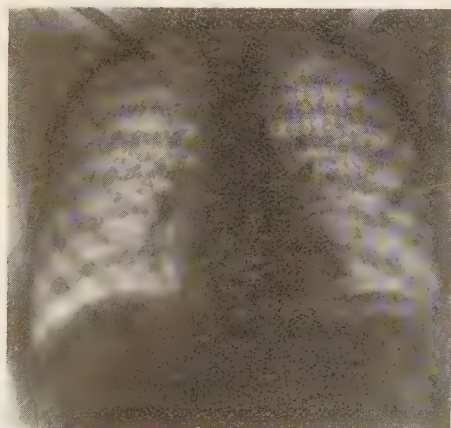


FIG. 4.

Obs. XX. — 11 août 1942.



FIG. 5.

Obs. XXII. — 1^{er} juillet 1942.

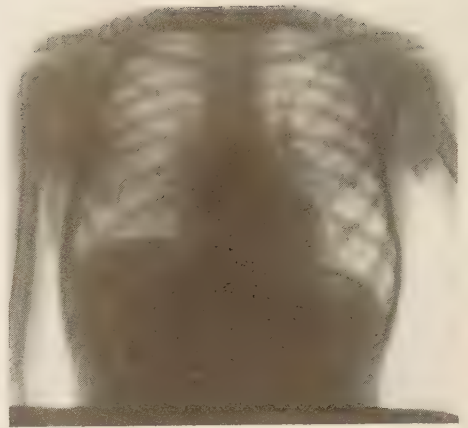


FIG. 6.

Obs. XXII. — 8 septembre 1942.



FIG. 7.

Obs. XVII. — 25 avril 1942.



FIG. 8.

Obs. XVII. — 29 juin 1942.

Réactions générales : nulles.

Du mois de juin au mois d'août le poids, qui était de 24 kgr., a augmenté de 5 kgr., la température est descendue au début du traitement et l'abdomen est devenu de plus en plus souple.

Bon résultat.

Obs. XXV (Docteur Georges LECLERC).

Mme R..., 22 ans. La malade fait partie d'une famille de 5 enfants dont tous sont tuberculeux.

L'infection débute en 1941, par de la fièvre et des douleurs abdominales. elle s'établit pendant toute cette année par poussées successives et aboutit à la constitution d'une péritonite fibro-caséeuse avec un gros gâteau péritonéal qui occupe la fosse iliaque droite et atteint l'ombilic, et un second plus petit qui siège dans la fosse iliaque gauche. Les deux culs-de-sac vaginaux sont empâtés et douloureux. L'état général est grave, la température à 39°, 40°, le pouls à 112, le poids à 39 kgr.

Durée du traitement : 11 mars au 24 avril 1942.

Nombre de piqûres : 7 injections de 1/10 cc.

Réaction locale : érythémateuse d'abord. papuleuse à la 3^e injection.

Réactions générales : nulles.

Evolution : la température se stabilise entre 37° et 38°, les douleurs disparaissent, l'appétit renaît et rapidement l'état général devient bon.

Localement, l'abdomen s'assouplit. A la sortie de l'hôpital cependant les gâteaux péritonéaux sont encore nettement perceptibles. La malade rentre chez elle fin avril 1942, il n'a pas été possible de la suivre, mais on peut dire que le traitement a transformé une situation très critique.

5° Tuberculeux osseux.

Obs. XXVI (Docteur Georges-Claude LECLERC).

Maurice A..., 42 ans, est porteur d'une coxalgie droite et d'une tumeur blanche du genou qui ont débuté en 1917. Plâtré pour la

première fois en 1938 il a eu de nombreux abcès successifs. En mars 1942 le malade est alité, sa fièvre oscille autour de 38°. Il présente 5 fistules depuis 6 mois qui suppurent très abondamment. Le pansement est inondé au bout de quelques heures. Bien entendu, l'état général est très médiocre. On décide de tenter la bactériothérapie.

Durée du traitement : 11 mars au 24 mai 1942.

Nombre d'injections : 7.

Dose : 1/10 cc.

Réactions locales : papules érythémateuses.

Réactions générales : nulles.

On constate le 9 juin que les fistules supérieures sont taries, seule persiste une fistule inférieure sur les 5. Il quitte l'hôpital fin juin 1942 avec un bon état général et une température stabilisée à 37°.

Bon résultat.

Obs. XXVII (Docteur Georges-Claude LECLERC).

M. B..., 28 ans, est atteint d'une tumeur blanche tibio-tarsienne gauche qui débute en décembre 1940. Il est traité par des plâtres successifs jusqu'en 1942. A cette date, il existe 2 fistules qui suppurent abondamment. Il est opéré le 9 mars 1942, par le Dr G. LECLERC et est mis en plâtre. Une suppuration très abondante persiste. On décide alors de le traiter par la bactériothérapie.

Durée du traitement : 11 mars 1942 au 24 avril 1942.

Nombre d'injections : 11.

Dose : 1/10 cc.

Réactions locales : papules érythémateuses.

Réactions générales : nulles.

Résultats : le 24 avril 1942 cicatrisation totale des lésions, récupération des mouvements. Bon état général. La reprise de poids n'a pu être constatée, de même que dans toute cette catégorie de patients, à cause des plâtres.

On ne peut définir dans ce bon résultat la part qui revient au traitement chirurgical et au traitement biologique.

Obs. XXVIII (Docteur Georges-Claude LECLERC).

M. C..., 46 ans, est atteint d'un mal de Pott cervical avec abcès froid antérieur, donnant des signes de compression (paraplégie spasmodique). Il est traité par greffe et plâtre cervico-thoracique. L'état général est sérieux, le malade est maigre, mais n'a pas de fièvre.

Durée du traitement : 11 mars au 24 avril 1942.

Nombre d'injections : 7.

Dose : 1/10 cc.

Réactions locales : papules érythémateuses.

Réactions générales : nulles.

Résultats : amélioration de l'état général, récupération des mouvements des membres inférieurs. L'action de la bactériothérapie semble avoir provoqué une reprise rapide de poids, mais cette action est due également au traitement chirurgical. La part qui revient à chacun d'eux ne peut être appréciée.

Obs. XXIX (Docteur MOREAU).

G..., 7 ans, est atteint de coxalgie droite dont le début remonte à avril 1940. En juin 1942, malgré plusieurs plâtres, les lésions s'accroissent, 5 fistules suppurent abondamment. L'état général est très mauvais, l'apparence est squelettique. La situation semble désespérée. La bactériothérapie est malgré tout tentée.

Durée du traitement : 25 juin au 5 septembre.

Nombre d'injections : 7.

Dose : 1/20 cc.

Réactions locales : papules érythémateuses avec petite nécrose au centre.

Réactions générales : nulles.

Au milieu d'août régression nette de la suppuration, 3 fistules persistent. L'état général s'est peu à peu sensiblement amélioré. Le 5 septembre, l'amélioration de l'état général persiste, l'enfant est méconnaissable.

Bon résultat.

6° Tuberculeux ganglionnaires.

Obs. XXX (Docteur Georges-Claude LECLERC).

R. A..., 18 ans, a une première atteinte ganglionnaire en mars 1941 avec un abcès froid cervical gauche mûr, drainé et guéri en novembre 1941. A cette époque se développe un second abcès froid ganglionnaire cervical gauche. Les dimensions de la tumeur sont de 5 cm. de long sur 3 cm. de large, le volume est celui d'une petite orange. On la ponctionne plusieurs fois en février 1942. Le malade est subfébrile.

Durée du traitement : 16 mars au 8 mai 1942.

Nombre d'injections : 10 piqûres.

Dose : 1/10 cc.

Réactions locales : papules érythémateuses nécrotiques.

Réactions générales : nulles.

Résultats : après la première injection on remarque une accen-tuation de la suppuration, puis celle-ci diminue. La tuméfaction s'affaïsse et à la 7^e injection, c'est-à-dire au bout de 6 semaines, la fistule est tarie, la tuméfaction n'est plus perceptible et il ne reste qu'une cicatrice dépigmentée.

Obs. XXXI (Docteur Georges-Claude LECLERC).

Camille R..., 18 ans, ouvrier boulanger à Vougeot. Présente en mars 1942, une adénite cervicale bacillaire droite, très importante, qui remonterait à mai 1941. Cette affection a débuté par une tumeur de la grosseur d'une noisette qui est incisée. Stationnaire jusqu'en novembre 1941 l'état général du malade commence à être sérieusement atteint. Il est anorexique, asthénique et maigrit de 5 kgr. en un mois (poids 57 kgr.). Sur le conseil de son médecin, le malade se repose et son état général s'améliore très rapidement. Cependant l'adénite augmente. Progressivement, elle passe du volume d'une noisette à celui d'une orange, pour devenir bientôt une tumeur de 16 cm. de longueur et 10 cm. de largeur. Celle-ci n'est pas douloureuse, mais elle est d'une teinte rougeâtre, légèrement

chaude, et semble trilobée. La ponction exploratrice ramène du pus crémeux. L'examen pulmonaire est normal.

Au moment où on tente le traitement bactériothérapique le malade a assez bon aspect. Poids : 61 kgr.

Durée du traitement : 1^{re} série : 23 mars au 15 juin 1942 ; 2^e série : juillet à fin septembre.

Nombre d'injections : 1^{re} série : 12 piqûres ; 2^e série : 6 piqûres.

Doses : 1/10 cc.

Réactions locales : grosses papules érythémateuses nécrotiques.

Réactions au foyer : au bout de la 6^e piqûre on remarque une légère réaction focale se traduisant par un écoulement.

Quand le malade sort de l'hôpital, en avril 1942, le volume de la tumeur a diminué de moitié, l'appétit est bon, le poids stationnaire, le malade n'a pas de fièvre.

Après un mois de repos une nouvelle série d'injections est pratiquée.

Le 8 septembre, la tumeur a diminué des 2/3. La suppuration est tarie. Le malade a repris son travail. L'état général est bon. Le poids a augmenté de 2 kgr., les forces renaissent.

Obs. XXXII (Docteur H.-R. OLIVIER).

Mlle Sa..., 18 ans, a été vue en novembre 1941 pour une fistule sous-maxillaire gauche, secondaire à un abcès froid ganglionnaire ayant débuté en décembre 1939. La suppuration a résisté à tous les traitements (ultra-violets et rayons X). L'état général est assez bon, cependant l'appétit est modéré et le poids stationnaire.

Dose : 14 séances de scarifications cutanées. De 8 à 20 scarifications avec le vaccinostyle non rechargé.

Réactions locales : petites papules punctiformes qui guérissent avec croûtelles sans cicatrice.

Réactions générales : nulles.

Résultat : dès la 6^e scarification la fistule est fermée, 2 mois après la fin du traitement le poids est passé de 43 à 48 kgr.

Obs. XXXIII (Docteur Jean-Marie SOTTY).

M^{me} Dem..., 32 ans, a présenté une adénopathie bacillaire généralisée subfébrile pour laquelle elle a été soignée à la station de Briançon pendant trois mois en 1939. L'héliothérapie avait été essayée sans succès : après 5 minutes d'exposition au soleil la malade présentait une ascension importante de température.

En 1930, elle avait eu une poussée ganglionnaire iléo-cæcale, qui avait été prise pour une crise d'appendicite et opérée. A la suite de l'intervention une grosse adénite inguinale était survenue qui n'était pas allée jusqu'à la suppuration.

En 1939, une cuti-réaction avait été hyper-positive et avait déclenché une réaction tuberculinique générale (ictère).

La malade est examinée à nouveau en août 1942, elle dit avoir présenté pendant tout un mois en avril les mêmes phénomènes qu'en 1939 avec un état subfébrile. Elle accuse des ganglions petits sous-maxillaires, axillaires, inguinaux, médiastinaux. D'autre part, à la palpation profonde de l'abdomen on a l'impression de sentir quelques masses ganglionnaires disséminées.

Durée du traitement : 7 août, traitement en cours.

Scarifications.

La première scarification a été suivie d'une réaction générale assez importante, avec une température à 37°9 le soir, qui est revenue à la normale en quelques jours. En même temps apparaissaient des troubles cénesthésiques et les ganglions étaient douloureux.

Cette réaction impressionna la malade et celle-ci laissa passer un mois avant d'accepter une nouvelle tentative. Les séances postérieures de scarification ont été chaque fois suivies d'une réaction générale allant en décroissant. La température continue à être un peu plus accusée le lendemain de la vaccination. L'état général s'améliore, la température se stabilise, la malade a repris de l'appétit et sent revenir ses forces.

7° Tuberculeux à localisations multiples.

Obs. XXXIV (Docteurs Jean-Marie SOTTY,
Georges-Claude LECLERC, CHEVASSU).

J. F..., 18 ans, a présenté en juillet 1940, une arthrite du poignet droit, en octobre, un épanchement du genou gauche. Au premier examen, en décembre 1940, on constate une arthrite tuberculeuse du poignet droit avec un abcès qui menace de se fistuliser et un gros épanchement du genou gauche avec une adénopathie inguinale. Celui-ci est ponctionné et le liquide retiré tuberculise le cobaye. La radiographie ne révèle pas de lésion osseuse. L'état général du malade est médiocre et sa température oscille entre 38 et 39°. Après l'immobilisation des deux articulations dans le plâtre le poignet se fistulise rapidement et les symptômes de la tumeur blanche du genou s'accroissent. D'autres localisations tuberculeuses apparaissent successivement, d'abord à l'articulation sterno-claviculaire qui s'abcède, puis orchio-épididymite. En mai 1941, l'état général du malade est très grave, aussi pratique-t-on un examen pulmonaire qui est négatif. Devant la prédominance des lésions du genou gauche, sous forme d'une arthrite fongueuse en éminence de fistulisation, on se décide à une résection du genou (Docteur BASSET). Cette intervention n'amène pas la chute de température, la fistulisation se fait par la plaie opératoire. Devant la déchéance organique du malade on décide l'amputation de la cuisse. Immédiatement la température baisse et se maintient. On pratique alors un traitement à l'Allergine jusqu'en juillet. A ce moment la fièvre remonte et des phénomènes digestifs (diarrhée) apparaissent. On cesse alors l'Allergine, le malade part pour *Passy*. Là, la fièvre tombe et pendant 5 mois l'état général s'améliore considérablement. Mais en février 1942, une nouvelle poussée fébrile apparaît. Les urines du malade renferment des bacilles de Koch. Bientôt apparaissent un abcès du coude gauche, une poussée fluxionnaire du poignet gauche et un abcès dans la région scapulaire gauche. On tente de le traiter par des rayons ultra-violets et par l'Antigène méthylique ainsi que par des injections intra-veineuses d'huile de

foie de morue, mais sans succès. Bientôt on est obligé de le plâtrer pour une coxalgie droite, mais ses poumons sont indemnes de tuberculose.

Devant l'insuccès de la cure, le malade est ramené chez lui dans un état général grave, avec une température oscillant autour de 39°. On tente alors la bactériothérapie, sans beaucoup d'espoir.

Durée du traitement :

Nombre d'injections :

Dose : 1/10 cc.

Réactions locales : papules érythémateuses.

Réactions générales : nulles.

A la fin du traitement l'état général s'est sensiblement amélioré, l'appétit et le moral sont excellents, la température s'est stabilisée autour de 38°. L'état osseux reste stationnaire.

**Obs. XXXV (Docteurs Jean-Marie SOTTY
et Georges-Claude LECLERC).**

Nelly C..., 18 ans, est envoyée à *Berck*, en 1939, pour un mal de Pott. Là plusieurs cuti-réactions sont négatives et on pense qu'il s'agit d'une ostéochondrite que l'on traite par une greffe un an plus tard. Quelques mois après cette intervention la malade fait une congestion pleuro-pulmonaire qui guérit rapidement car, à son retour à *Dijon*, son état pulmonaire est normal, mais sa cuti-réaction est légèrement positive (1940). En juillet 1941, son coude gauche est douloureux. En septembre on diagnostique une arthrite tuberculeuse avec une adénopathie axillaire prononcée. La radiographie décèle des lésions osseuses. La percuti-réaction est très positive, on immobilise le coude de la malade dans le plâtre.

En janvier 1942, celle-ci maigrit énormément, devient subfébrile, les lésions osseuses s'accroissent et on a alors l'impression d'une arthrite tuberculeuse maligne, à évolution rapide. En outre, la malade tousse et on diagnostique une infiltration pulmonaire bilatérale diffuse avec un léger ramollissement sous-claviculaire gauche. Malgré les lésions pulmonaires graves une résection du coude est pratiquée devant une fistulisation imminente (janvier 1942). L'intervention est très bien supportée, la température s'abaisse,

L'état général redevient meilleur jusqu'en avril où la fièvre remonte à 39°. La plaie opératoire est le siège de fistules multiples, il existe des foyers d'infection secondaires. L'amaigrissement s'accroît. Les lésions pulmonaires bilatérales progressent. On arrive à désinfecter progressivement le coude et on traite alors la malade par des rayons ultra-violets locaux et la vaccinothérapie.

Durée du traitement : 8 mai au 9 août 1942.

Nombre d'injections : 12.

Dose : 1/10 cc.

Réactions locales : petites papules érythémateuses.

Réactions générales : nulles.

Les fistules, à la fin du traitement, coulent très sensiblement moins, l'état général est un peu meilleur, le poids légèrement en hausse. Radiologiquement on a l'impression que la tuberculose pulmonaire évolue vers un processus fibreux.

La bactériothérapie semble avoir heureusement influencé cette tuberculose osseuse et pulmonaire, dont la marche devait être rapidement fatale.

Conclusions.

I. — Le bacille de Koch est radio-sensible comme tous les autres microbes et ne possède pas de résistance sensiblement supérieure qui le caractériserait, en particulier, il est sensible à l'action du dépôt actif du Thorium X. La dose seuil s'établit au voisinage de 450 μ gr. détruits par milligrammes de bacilles pesés frais.

II. — Les bacilles qui échappent à l'action anti-proliférante des radiations du Thorium X conservent intacte leur virulence pour le cobaye. Nous n'avons pas observé de mutation ni de diminution de virulence.

III. — Si on injecte des bacilles non proliférants, mais ayant conservé intactes leurs autres propriétés vitales et dont la mort est « différée », ceux-ci semblent devoir être doués de propriétés antigéniques supérieures aux autres médications biologiques qui ne contiennent que des microbes tués ou des fractions constitutives du germe ou du milieu.

IV. — Cette constatation, jointe aux travaux expérimentaux de H. R. OLIVIER et P. BONET-MAURY sur la résistance relative à l'infection tuberculeuse du cobaye inoculé avec des bacilles irradiés, justifie l'essai de ces germes en thérapeutique humaine.

V. — Le bacille de Koch irradié, employé en thérapéu-

tique, n'est pas dangereux. Chez les malades dont la déchéance organique est complète l'évolution de la maladie présumée inexorable n'a été en rien influencée par le traitement, mais chez les malades dont l'organisme n'a pas perdu tout pouvoir de réaction les signes d'intoxication disparaissent, l'état général se relève. Les résultats les plus satisfaisants ont été obtenus dans des cas de tuberculose ganglionnaire, de tuberculose des séreuses et de tuberculose osseuse. Dans la tuberculose pulmonaire, dans un nombre appréciable de cas, nous avons assisté à des modifications nettes et heureuses de l'état général et quelquefois même — dans des cas rares — à des modifications radiologiques.

Ce traitement ne saurait prétendre remplacer les traitements actifs de la tuberculose, mais il peut être considéré comme une excellente médication adjuvante.

Vu : le Président de la thèse,
NOËL FIESSINGER.

Vu : Le Doyen de la Faculté,
A. BAUDOUIN.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
GILBERT GIDEL.

BIBLIOGRAPHIE

- ALBERT WEIL (J.). — Allergine et Tuberculine. *Presse médicale*, n° 40, 20 mai 1931, p. 739.
- ASCHKINASS (E.) et CASPARI (W.). — *Pflügers Arch.*, 86, 1901.
- ASCHKINASS (E.) et CASPARI (W.). — *Arch. F. d. ges. physiol.*, 1901, 86, 803.
- BECHQUEREL (P.). — *Acad. des Sci.*, 13, 1, 1913.
- BERGONIÉ et FERRÉ. — *Soc. d'Anat. et Physiol. Bordeaux*, juillet 1891.
- BLAU et ALTENBURGER. — *Zeit. F. Phys.*, 1923, 12, 315.
- BONET-MAURY (P.) et OLIVIER (H.-R.). — Action des radiations ionisantes sur les bactéries. Extrait du *Bulletin de la Société de Chimie biologique*, t. 18, n° 12, décembre 1937.
- Propriétés du bacille tuberculeux irradié par les rayons α . *Revue de la Tuberculose*, 5^e série, t. 5, n° 1, janvier 1939.
- BONET-MAURY et HUSSON. — *Société de Biologie*, t. 136, p. 475, 1942.
- BONET-MAURY (P.) et OLIVIER (H. R.). — Propriétés biologiques du bacille tuberculeux soumis à l'action du radon. Extrait des *Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, séance du 11 septembre 1939.
- *Journal de Chimie physique*, t. 39, p. 116, 1942.
- BRUYNOGHE et MUND. — *C. R. de la Soc. de Biologie*, 1935, 92, 211.
- BURNET. — *Ann. Inst. Pasteur*, 29, 221, 1915.
- CALMETTE. — L'infection bacillaire et la tuberculose. Paris, Masson, 1922.
- CALMETTE (A.). — L'infection bacillaire et la tuberculose, 4^e édition, entièrement revue par A. Boquet et L. Nègre, 1936, Masson et C^{ie} éditeurs, Paris.

- CARDIS et TOURY (de Leysin). — Tuberculinothérapie adjuvante. *Bull. méd. de l'Anjou et du Maine*, n° 9, 15 novembre 1934.
- CHAINISSE. — La Tuberculinothérapie d'après la méthode de Ponndorf. *Presse médicale*, n° 28, 7 avril 1923, p. 325.
- COULAUD. — Vaccination antituberculeuse. *La Pratique médicale française*, décembre 1924.
- CONDON (E. U.) et TERRILL (H. M.). — Quantum phenomena in the biological action of X rays. *The Journ. of Cancer Research*, 1927, t. XI, p. 324.
- CROWTHER (J. A.). — Some considerations relative to the action of X rays on tissue cells. *Proceed. Roy. Soc.*, série B, 1924, t. XCVI, p. 207.
- The action of X rays on Colpidium colpoda. *Ibid.*, 1926, t. C, p. 390.
- DEBRÉ (Robert) et BONNET (Henri). — Allergie et immunité dans la Tuberculose. *Paris médical*, 1933.
- DESSAUER. — *Zeitsch. F. Phys.*, 1922, 12, 38 et 1923, 20, 288.
- DIMITZA et SCHURCH. — *Beit. z. d. Klin. d. Tuberk.*, 1932, 80, 225.
Bibliographie assez complète de l'action des radiations sur le B. K.
- DOGNON. — *Journ. belg. de Radiol.*, t. 21, p. 233, 1932 ; *C. R. Acad. sc.*, t. 196, p. 437, 1933.
- FIORENTINI et LURASCHI. — *Atti. Ass. med. lombarda*, 1897, n° 1.
- FISCHER (H.) et WOHLERS. — *C. R. Soc. Biol. Paris*, 96, 507, 1927.
- FROUIN. — *Soc. Biol.*, 22 juin 1934, 1912.
- GALLI, GUISEPPE et ARRIFO FOA. — *Riv. Radiol. e Fisica med.*, 2, 412, 1930.
- GHILLARUCCI. — *Strahlenther*, 5, 1915.
- GLOCKER (R.), LANGENDORFF et REUSS (A.). — Ueber die Wirkung von Roentgenstrahlen verschiedener Wellenlänge auf biologische Objekte. *Strahlentherapie*, 1933, t. XLVI, p. 517.
- GRUNMACH. — *Dtsch. med. Wschr.*, 1899, 604.
- HABABOU-SALA. — Affinité de la tuberculine pour le tissu ganglionnaire. *Revue de la Tub.*, 1929, p. 172.
- HABERLAND et KLEIN. — *Münch. med. Wschr.*, 1921, 1049.

- HAISSINSKY. — Le Polonium. Actualités scientifiques et industrielles n° 517, chez Hermann.
- HALBERSTAEDTER et SIMONS (A.). — *Ibid.*, 1921, 419.
- HALBERSTAEDTER et MEYER. — *Fortschr. Röntgenstr.*, 1922, 489.
- HOLWECK (F.). — Essai d'interprétation énergétique de l'action des rayons K de l'aluminium sur les microbes. *C. R. Acad. Sci.*, 1928, t. CLXXXVI, p. 1318.
- Production de rayons X monochromatiques de grande longueur d'onde. Action quantique sur les microbes. *Ibid.*, 1929, t. CLXXXVIII, p. 197.
- HOLWECK (F.) et LACASSAGNE. — Etude de la radiosensibilité du *Bacillus prodigiosus* aux rayons X mous. *C. R. Soc. Biol.*, 1929, t. C, p. 1101.
- HOLWECK (F.). — Etude énergétique de l'action biologique de diverses radiations. *Ibid.*, 1930, t. CXC, p. 527.
- Action sur les levures des rayons X mous (K du fer). *Ibid.*, 1930, t. CIII, p. 60.
- Sur le mécanisme de l'action cytocaustique des radiations. *Ibid.*, p. 766.
- Action des rayons α sur *Polytoma uvella*. Détermination des « cibles » correspondant aux principales lésions observées. *Ibid.*, 1931, t. CVII, p. 812.
- Essai d'interprétation quantique des diverses lésions produites dans les cellules par les radiations. *Ibid.*, p. 814.
- Le problème des quantas en radiobiologie. *Archives de l'Institut du Radium*, vol. III, fasc. 2, décembre 1934.
- KLÖVERKORN. — *Strahlenther.*, 20, 354, 1925.
- KUSS (G.). — Traitement de la tuberculose pulmonaire. Bibliothèque de thérapeutique publiée sous la direction de A. Vilbert et P. Carnot, Paris, G.-B. Baillière, 1911.
- JORDAN. — *Phys. Zschr.*, t. 39, p. 245, 1938.
- LACASSAGNE (A.). — Action des rayons K de l'aluminium sur quelques microbes. *C. R. Acad. Sci.*, 1928, t. CLXXXVI, p. 1316.
- Action des rayons X de grande longueur d'onde sur les microbes. Etablissement de statistiques précises de la mortalité des bactéries irradiées. *Ibid.*, 1929, t. CLXXXVIII, p. 200.

- Différence de l'action biologique provoquée dans les levures par diverses radiations. *Ibid.*, 1930, t. CXC, p. 524.
- LACASSAGNE (A.) et HOLWECK (F.). — Sur la radiosensibilité de la levure *Saccharomyces ellipsoideus*. *C. R. Soc. Biol.*, 1930, t. CIV, p. 1221.
- Les qualités qu'offre *Polytoma uvella* pour l'étude de la radiosensibilité cellulaire. *Ibid.*, 1931, t. CVII, p. 120.
- LACASSAGNE (A.). — Action des rayons X et des rayons des corps radioactifs sur les êtres vivants. *Traité de Physiologie normale et pathologique*, Masson édit., Paris, 1933, t. I, p. 929.
- Action des rayons X et des corps radioactifs sur les êtres vivants. Extrait du *Traité de Physiologie*, t. I, publié sous la direction des Professeurs G.-H. Roger et Léon Binet. Masson et C^{ie}, éditeurs.
- LANCE (L.) et FRAENKEL. — *Klin. Wschr.*, 1923, 1161.
- LAZARUS. — *Ibid. Biologie, Pathologie und Therapie*. München, Bergmann, 1928.
- LÉA, HAINES, COULSON. — *Proc. of Royal Soc.*, série B, t. 120, p. 47, 1936.
- LIECHTI (A.). — *Klin. Wschr.*, 1924, 825.
- LÉA. — *Nature*, t. 146, p. 137, 1940.
- LORTET et GENOUD. — *C. R. Soc. Biol. Paris*, 22, VI, 1896 ; *Semaine méd.*, 1896, 266.
- MIESCHER (G.). — *Fortschr. Röntgenstr.*, 33, 1925.
- MOELLER. — Immunisation vis-à-vis de la tuberculose par introduction intradermique des bacilles tuberculeux virulents. *Zeitschr. f. Tub.*, janvier 1927, t. XLXVII.
- MORO. — Tuberculinothérapie par voie cutanée. *Revue de la Tuberculose*, 1922, p. 476.
- MOTTRAM (J. C.). — The survival curves of cells under radiation. *The Journ. of Cancer Research*, 1930, t. XI, p. 130.
- MUHSAM. — *Fortschr. Röntgenstr.*, 1898, 242.
- NEIDHART (L.). — Beitrag zur Strahlenempfindlichkeit pathogener Hautpilze. Inaug. Diss. Zürich, 1924.
- OLIVIER-BONET-MAURY. — *C. R. Congrès de Chimie de Rome*, 1938.
- OLIVIER (H. R.) et BONET-MAURY (P.). — Action des radiations

- ionisantes sur la virulence du bacille de Koch. *Presse médicale*, nos 18, 19, 21, 24 février 1940.
- PACKARD. — *Journ. lower Research*, t. 13, p. 87, 1929.
- PETRUSTHKY. — Critique du traitement de la tuberculose par voie transeutanée. *München Med. Woch.*, n° 239, juin 1922, p. 865.
- PLESCH, KARZAG et KEETMAN. — *Z. exp. Path. s. Ther.*, 12, 1912, REISS (Paul). — L'action biologique des rayons X et γ . Chez Vigot. 1935.
- RÉNON. — *Bull. gén. de Thérapeutique*, 15 juin 1903 ; *C. R. Caisse Nat. des Recherches sc.*, 1913.
- REYMOND. — Essai d'interprétation pathogénique de la tuberculose, mécanisme d'action de la tuberculine. *Journal médical de Leysin*, n° 9, de janvier et février 1937.
- RIEHL-TINOFEIFF-RESSOVENKI et ZIMMER. — *Naturwissenschaft.*, 1911, t. 42, p. 625.
- RIEDER. — *Muench. Med. Wochens.*, 1898, 43, 101 et 773.
- SAHLI. — Le traitement de la tuberculose par la Tuberculine. Traduction Gûder et Pallard, 1907, Kundig, Genève et Lemoine, Paris.
- SAHLI. — La tuberculinothérapie en traitement intradermique. Maloine, Paris, 1923.
- SCHINZ (H. R.) et ZUPPINGER (A.). — Probleme der allgemeinen Strahlenbiologie Untersuchungen an Zscaris Klin. *Wochen.*, 1928, t. VII, p. 1070.
- SCHROTTER (H.). — *C. R. Soc. Biol. Paris*, 97, 462, 1927.
- SEIFERT. — *Mh. Tierheilk.*, 29, 62, 1927.
- SIMONS (A.) et STRAUSS (W.). — *Strhalenther.*, 29, 1928.
- SOMMRMEYER. — *Z. phys.*, t. 109, p. 232, 1938 et *Waturwissenschaften*, t. 7, p. 104, 1942.
- SOTTY (J.-M.). — Le problème de la tuberculinothérapie dans la tuberculose pulmonaire. Librairie Maloine, Paris, 1938.
- STRASSMANN (K.). — *Arch. Dermat.*, 71, 419, 1904.
- TIMOREEFF-RESSOVEKI. — Le mechanisme der mutation. Hermann et Co, Paris, 1939.
- WADE. — *Brit. med. J.*, 1896.
- WOLFENDEN et FORBES-ROSS. — *Arch. of Röntgen-rays*, 15, IV, 1900.

- WYCKOFF (R. W. G.). — The killing of colon bacilli by X-rays of different wave lengths. *Journ. exp. Med.*, 1930, t. III, p. 435.
- WYCKOFF (R. W. G.) et LUYET (B. J.). — The effects of X-rays-cathode and ultra-violet rays on yeast, 1931, t. XVII, p. 1171.
- ZWAARDEMAKER (H.). — Lazarus, Handbuch der ges. *Strahlenheilkunde*, 1, 542, 1928.
- ZIMMER (K. G.). — *Biologischen Zentralblatt*, t. 61, p. 208, 1941.
- ZUPPINGER (A.). — *Strahlentherapie*, 1928, t. 28, p. 639.
-

TABLE DES MATIÈRES

CHAPITRE I

Nature et action physique des radiations ionisantes.....	5
Leur action biologique.....	10

CHAPITRE II

Action des radiations ionisantes sur les bactéries.....	21
Méthode d'utilisation des radiations ionisantes de H.-R. OLIVIER et P. BONET-MAURY.....	30
a) Activation des bacilles.....	30
b) Irradiation des bacilles.....	34
Action des radiations ionisantes sur les bacilles de Koch et étude des propriétés de ces bacilles ainsi irradiés.....	37
Etude de l'action du Thorium X sur les bacilles de Koch.....	47

CHAPITRE III

Action thérapeutique des bacilles de Koch irradiés.....	51
a) Choix des malades.....	51
b) Mode de traitement.....	51
c) Réactions observées.....	51
Discussion de la tuberculinothérapie dans la tuberculose.....	51
a) Valeur du traitement bactériothérapique.....	51
b) Indications et contre-indications.....	51

CHAPITRE IV

Observations.....	63
1° Tuberculeux graves, grabataires, en période de déchéance organique avancée.....	63

2° Tuberculeux, pulmonaires traités ou non par pneumo- thorax	65
3° Tuberculeux pleuro-pulmonaires.....	77
4° Malades atteints de tuberculose des séreuses.....	80
5° Tuberculeux osseux.....	81
6° Tuberculeux ganglionnaires	84
7° Tuberculeux à localisations multiples.....	87
BIBLIOGRAPHIE	93

